

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 040614

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.07.06

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 9/50 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201690962

(22) Дата подачи заявки  
2014.11.07

---

(54) СОСТАВЫ

---

(31) 1319791.8

(32) 2013.11.08

(33) GB

(43) 2017.02.28

(86) PCT/EP2014/074057

(87) WO 2015/067763 2015.05.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
СИГМОИД ФАРМА ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:  
Коултер Айван, Аверса Виченцо,  
Макдоналд Бернард Фрэнсис, Роуза  
Моника (IE)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010133609  
WO-A1-2012129551  
WO-A2-2007090091  
WO-A2-2010043630  
WO-A1-2014128233

(57) Настоящее изобретение относится к составу, содержащему фармацевтически активный ингредиент и покрытие. Настоящее изобретение также относится к применению состава для лечения и профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта. Также раскрыты способы получения составов.

040614 B1

040614 B1

040614

B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к составу, содержащему фармацевтически активный ингредиент и покрытие. Настоящее изобретение также относится к применению состава для лечения и профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта. Также раскрыты способы получения составов.

### Предпосылки создания настоящего изобретения

Составление фармацевтически активных ингредиентов в форму, приемлемую для введения пациенту, является развитой научной областью. Это также является ключевым фактором эффективности лекарственного средства. Имеется множество примеров способов составления лекарственных средств и других активных ингредиентов. Назначения этих составов разнообразны и могут варьировать от повышения системного всасывания, что обеспечивает новые пути введения, до улучшения биодоступности, что снижает метаболизм активного ингредиента или позволяет избежать нежелательных путей введения.

В международной заявке WO 2008/122965 раскрыты пероральные композиции циклоспориновых микрокапсул со свойствами модифицированного высвобождения, которые высвобождают циклоспорин по меньшей мере в толстой кишке. В международной заявке WO 2010/133609 раскрыты композиции, содержащие растворимую в воде полимерную матрицу, в которой диспергированы капли масла, причем композиции содержат покрытие с модифицированным высвобождением. Раскрытые композиции также содержат активный компонент.

### Краткое раскрытие настоящего изобретения

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтические составы, имеющие покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, обладают более высоким суммарным высвобождением активного ингредиента из состава и/или большей скоростью высвобождения активного ингредиента по сравнению с составом без покрытия. Это покрытие составляет первое покрытие. Первое покрытие также может называться внутренним покрытием. Большая степень и/или скорость высвобождения активного ингредиента обеспечивает состав, который характеризуется новым профилем высвобождения *in vitro* (и, следовательно, новым фармакокинетическим профилем *in vivo*) по сравнению с теми же составами без покрытия. Тестирование растворимости *in vitro* также показало, что составы согласно настоящему изобретению снижают вариабельность между партиями в профиле высвобождения *in vitro*. Следовательно, предполагается, что составы будут демонстрировать сниженную вариабельность у больного и/или между больными по сравнению с составами без покрытия.

Состав может содержать второе покрытие для контроля или модулирования высвобождения из состава активного ингредиента, например циклоспорина А, месалазина и гидралазина. Предпочтительно покрытие представляет собой полимерное покрытие для обеспечения отсроченного и/или замедленного высвобождения из состава активного ингредиента, например, циклоспорина А, месалазина и гидралазина. Такие приемлемые покрытия более подробно ниже описаны и включают в себя покрытие, которое представляет собой или содержит покрытие, выбранное из полимера с контролируемым высвобождением, полимера с замедленным высвобождением, растворимого в кишечнике полимера, рН-независимого полимера, рН-зависимого полимера и полимера, особенно чувствительного к разрушению бактериальными ферментами в желудочно-кишечном тракте, или комбинацию двух или более таких полимеров. Согласно конкретному варианту осуществления, второе покрытие представляет собой или содержит рН-независимый полимер, например покрытие, которое представляет собой или содержит этилцеллюлозу. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления второе покрытие представляет собой или содержит рН-независимый полимер, например этилцеллюлозу, и растворимый в воде полисахарид, например пектин, или хитозан, или их комбинацию, в частности пектин. Соответствующие полимеры первого покрытия и второго покрытия являются разными. Часто второе покрытие не содержит какого-либо полимера, находящегося в первом покрытии, например, если первое покрытие содержит (например, представляет собой) гидроксипропилметилцеллюлозу, то второе покрытие не будет также содержать гидроксипропилметилцеллюлозу. Кроме того, предполагается, что если первое покрытие представляет собой или содержит растворимый в воде эфир или сложный эфир эфира целлюлозы, то главный(ые) компонент(ы) (например, более 50%) второго покрытия представляет(ют) собой или содержит(ат) полимер, отличный от полимера в первом покрытии. Следовательно, первое и второе покрытия соответствующим образом обеспечивают два слоя вещества как части композиции. Также следует понимать, что если второе покрытие содержит смесь компонентов, то минорные компоненты внешнего второго покрытия могут быть теми же, что и вещество внутреннего покрытия. В качестве примера, если первое покрытие представляет собой или содержит НРМС, а второе покрытие содержит этилцеллюлозу, то этилцеллюлоза может необязательно дополнительно содержать минорное количество (например, менее 50, 40, 30 или 20%) вещества первого покрытия, в данном примере НРМС. Согласно таким вариантам осуществления, первое покрытие и второе покрытие считаются разными.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения активный ингредиент необязательно представляет собой или содержит циклоспорин А, гидралазин или месалазин, причем указанное покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, представляет собой первое покрытие, и состав дополнительно содержит второе покрытие снаружи первого покрытия, и при этом второе покрытие представляет собой или содержит покрытие, предпочтительно полимерное покры-

тие, для контроля или модулирования высвобождения активного ингредиента из состава. Полимерное покрытие может представлять собой покрытие, описанное далее в других частях настоящего описания.

В соответствии с настоящим изобретением первое покрытие предпочтительно представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы. Растворимый в воде эфир целлюлозы может представлять собой любой эфир целлюлозы или производное эфира целлюлозы, например, сложный эфир эфира целлюлозы, который растворим в воде. Таким образом, растворимый в воде эфир целлюлозы может быть выбран из алкилцеллюлозы, гидроксиалкилцеллюлозы, гидроксиалкилалкилцеллюлозы и карбоксиалкилцеллюлозы. Предпочтительно первое покрытие представляет собой или содержит один или несколько растворимых в воде эфиров целлюлозы, выбранных из метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, а также их комбинаций. Согласно конкретным вариантам осуществления первое покрытие представляет собой или содержит растворимую в воде гидроксипропилметилцеллюлозу. Растворимый в воде эфир целлюлозы и его растворимые в воде производные (например, растворимые в воде сложные эфиры эфира целлюлозы) составляют в первом покрытии (внутреннем покрытии) предпочтительно по меньшей мере 20, 40, 50, 60, 70, 80, 85 или 90% по массе от сухой массы первого покрытия.

Состав согласно настоящему изобретению может содержать ядро, первое покрытие снаружи ядра, где первое покрытие представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, описанный выше и в других частях настоящего документа, и второе покрытие снаружи первого покрытия, где ядро содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент, необязательно гидрофобный или гидрофильный активный ингредиент, например циклоспорин А, гидралазин или месалазин.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро и покрытие, где ядро содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент, и покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, и покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия на 0,5-20% от массы ядра.

Покрытие согласно настоящему изобретению модифицирует высвобождение активного ингредиента из состава. Предполагают, что покрытие на составе будет замедлять скорость высвобождения активного ингредиента в составе. Имеются основания ожидать, что покрытие состава дополнительным материалом, будет обеспечивать дополнительный барьер для среды растворения, вступающей в контакт с активным ингредиентом в составе. В отличие от этого ожидаемого результата настоящее изобретение неожиданно обеспечивает состав с покрытием, содержащим или представляющим собой растворимый в воде эфир целлюлозы, который повышает скорость высвобождения активного ингредиента по сравнению с составом без покрытия. Кроме того, покрытие согласно настоящему изобретению обладает благоприятным эффектом поддержания активного ингредиента в растворе, тогда как сопоставимый состав без покрытия согласно настоящему изобретению обеспечивает меньше активного ингредиента в растворе с течением времени. Без углубления в теорию полагают, что покрытие предупреждает осаждение активного ингредиента из раствора, что тем самым поддерживает более высокое количество активного ингредиента в растворе.

По всей настоящей заявке термины "активный ингредиент", "активный компонент" и "фармацевтически активный ингредиент" используют взаимозаменяемо и все они относятся к одному и тому же объекту изобретения.

Состав согласно настоящему изобретению может принимать любую форму, известную специалисту в данной области. Предпочтительно составом является пероральный состав. Состав может иметь форму одной минигранулы или множества минигранул.

Состав может содержать покрытие, присутствующее в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия, выбранном из диапазонов от 0,5 до 15%, от 1 до 15%, от 1 до 12%, от 1 до 10%, от 1 до 8%, от 1 до 6%, от 1 до 4%, от 2 до 10%, от 2 до 8%, от 2 до 6%, от 2 до 7%, от 2 до 4%, от 4 до 8%, от 4 до 7%, от 4 до 6%, от 5 до 7%, от 7 до 20%, от 7 до 16%, от 9 до 20%, от 9 до 16%, от 10 до 15% и от 12 до 16%.

Состав согласно настоящему изобретению может содержать покрытие толщиной от 1 мкм до 1 мм. Таким образом, процент увеличения массы за счет покрытия, определенного выше, может соответствовать толщине от 1 мкм до 1 мм.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро и покрытие, при этом ядро содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент, при этом покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы и покрытие имеет толщину от 1 мкм до 1 мм.

Покрытие может иметь толщину, выбранную из диапазонов от 1 до 500 мкм, от 10 до 250 мкм, от 10 до 100 мкм, от 10 до 50 мкм, от 10 до 20 мкм, от 50 до 100 мкм, от 100 до 250 мкм, от 100 до 500 мкм, от 50 до 500 мкм, от 50 до 250 мкм, от 100 до 1 мм, от 500 до 1 мм. Покрытием с толщиной, раскрытой в данном абзаце, может быть любое из покрытий согласно настоящей заявке. В частности, покрытием, упомянутым в данном абзаце, может быть покрытие из растворимого в воде эфира целлюлозы.

Любой из фармацевтических составов согласно настоящему изобретению может содержать дополнительное или второе покрытие. Второе покрытие может находиться снаружи первого покрытия. Второе покрытие может представлять собой или содержать полимер отсроченного высвобождения. Если составы согласно настоящему изобретению содержат второе покрытие, то вышеупомянутое покрытие может быть названо первым покрытием. Любое раскрытие, приведенное ниже в отношении второго покрытия, также применимо для второго покрытия, упомянутого в данном абзаце. Согласно любому варианту осуществления и любому аспекту настоящего изобретения первое и второе покрытия могут быть разными.

Настоящее изобретение, таким образом, охватывает фармацевтический состав, содержащий ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы и второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, при этом первое покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия от 0,5 до 20% массы ядра. Ядро необязательно может дополнительно содержать образующий гидрогель полимер.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения и первое покрытие имеет толщину от 1 мкм до 1 мм. Ядро необязательно может дополнительно содержать образующий гидрогель полимер.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы. Покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента из состава, чем из состава без покрытия, через 0,5 ч после начала теста на растворимость для измерения процент в растворе фармацевтически активного ингредиента в среде растворения, состоящей из воды, при этом тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . В качестве альтернативы более высокий процент в растворе активного ингредиента из состава может наблюдаться через 20, 40 мин, 1 или 1,5 ч после начала теста на растворимость, а не через 0,5 ч. Кроме того, более высокий процент в растворе активного ингредиента из состава может наблюдаться в моменты времени, выбранные из 20 и 40 мин, 0,5 и 1 ч, 1 и 1,5 или 0,5 ч, 1 и 1,5 ч. Процент в растворе активного ингредиента из состава может быть более высоким в течение периода, выбранного из одного из периодов от 0 до 0,5 ч, от 0 до 1 ч, от 0 до 1,5 ч или от 0,5 до 1,5 ч. Предпочтительно процент в растворе фармацевтически активного ингредиента из состава согласно настоящему изобретению является более высоким, чем из состава без покрытия, в течение периода до 1,5 ч после начала теста на растворимость.

Согласно вариантам осуществления более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента наблюдают через 0,5 ч и в момент времени, выбранный из 20, 40 мин, 1, 1,5 ч и любой их комбинации. Согласно вариантам осуществления более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента может наблюдаться в течение периода до 1,5 ч после начала теста на растворимость.

Процент в растворе активного ингредиента состава согласно настоящему изобретению с покрытием может быть выше, чем состава без покрытия, в конкретный момент времени на 10 или больше, 15 или больше, 20 или больше, 30 или больше, 40 или больше или 45 или больше через 0,5 ч; 10 или больше, 15 или больше или 20 или больше через 1 ч; и/или 3 или больше, 5 или больше, 8 или больше или 10 или больше через 1,5 ч. Более высокие значения процента в растворе, раскрываемые в настоящем документе, могут быть достигнуты, если определен один момент времени, определен более чем один момент времени или если определен период.

Например, состав согласно настоящему изобретению с покрытием может давать процент в растворе, составляющий 10 или больше через 0,5 ч, и 10 или больше через 1 ч, и 5 или больше через 1,5 ч.

Согласно аспекту настоящего изобретения предполагают, что покрытие, кроме того, может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 1 до 15%, от 1 до 12%, от 2 до 15%, от 2 до 12%, от 1 до 9%, от 2 до 8%, от 2 до 3%, от 2 до 5%, от 5 до 7%, от 4 до 6,5%, от 6 до 7% или от 2 до 7%. Предпочтительно покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы от 1 до 9%, от 2 до 8%, от 4 до 6,5%, от 2 до 5% или от 2 до 7%, необязательно от 4 до 6,5%, от 2 до 5% или от 2 до 7%. Процент увеличения массы покрытия относительно ядра может быть объединен с любым из определенных более высоких значений процент в растворе и в любой момент времени.

Например, покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем более высокому проценту в растворе фармацевтически активного ингредиента через 0,5 ч, при этом процент в растворе активного ингредиента может быть выше на 30, необязательно на 35, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 2 до 7%, необя-

зательно от 2 до 4%. В качестве альтернативы покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем более высокому проценту в растворе фармацевтически активного ингредиента через 0,5 ч, при этом процент в растворе активного ингредиента может быть выше на 40, необязательно на 45, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 4 до 7%, необязательно от 5 до 7%.

Настоящее изобретение также охватывает состав, содержащий ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы. Покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент в растворе более 60% фармацевтически активного ингредиента через 1 ч после начала теста на растворимость для измерения процента в растворе фармацевтически активного ингредиента в среде растворения, состоящей из воды, при этом тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . В качестве альтернативы процент в растворе активного ингредиента может составлять более 65, 70, 75%. Процент в растворе также может быть выбран из диапазона от 60 до 90%, от 65 до 85%, от 68 до 83%, от 68 до 73%, от 72 до 78%, от 75 до 85% или от 77 до 83%, от 68 до 78%, предпочтительно от 68 до 83%.

В комбинации с каким-либо из количеств, соответствующим проценту в растворе, раскрытому в предыдущем абзаце, или в качестве альтернативы таковым, покрытие может присутствовать в количестве, дополнительно или в качестве альтернативы, обеспечивающем процент в растворе более 35, 38, 48, 50, 60, 65, 70 или 75% через 0,5 ч после начала теста на растворимость и/или более 75% через 1,5 ч.

Согласно аспекту настоящего изобретения предполагается, что покрытие, кроме того, может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 1 до 15%, от 1 до 12%, от 2 до 15%, от 2 до 12%, от 1 до 9%, от 2 до 8%, от 2 до 3%, от 2 до 5%, от 5 до 7%, от 4 до 6,5%, от 6 до 7% или от 2 до 7%. Предпочтительно покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы от 1 до 9%, от 2 до 8%, от 4 до 6,5%, от 2 до 5% или от 2 до 7%, необязательно от 4 до 6,5%, от 2 до 5% или от 2 до 7%. Процент увеличения массы покрытия относительно ядра может быть объединен с любым из определенных значений процента в растворе и в любой момент времени.

Например, покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент в растворе более 70%, необязательно более 75%, или от 70 до 90%, или от 75 до 85% фармацевтически активного ингредиента через 1 ч, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 2 до 7%, необязательно от 2 до 4% или 5 до 6%. В качестве альтернативы покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент в растворе более 65%, необязательно более 68%, или от 65 до 90%, или от 68 до 78% фармацевтически активного ингредиента через 1 ч, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 9 до 20%, необязательно от 9 до 16% или 10 до 15%.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, необязательно гидрофобный активный ингредиент, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы. Покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент в растворе фармацевтически активного ингредиента более 75%, необязательно 80%, через 12 ч после начала теста на растворимость в среде растворения, состоящей из воды, при этом тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . В качестве альтернативы или дополнительно к покрытию, присутствующему в количестве, обеспечивающем процент в растворе фармацевтически активного ингредиента более 75% через 12 ч, покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент в растворе фармацевтически активного ингредиента более 70% (например, более 75 или 80%) через 14 ч, более 60% (например, более 65, 70 или 75%) через 16 ч, более 50% (например, более 55, 60, 65 или 70%) через 18 ч, более 40% (например, более 45, 50, 55, 60, 65 или 70%) через 20 ч, более 40% (например, более 45, 50, 55, 60, 65 или 70%) через 22 ч или 35% (например, более 40, 45, 50, 55, 60 или 65%) через 24 ч. Согласно варианту осуществления покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент в растворе, определенный в данном абзаце, через один или несколько моментов времени, определенных в данном абзаце.

Например, согласно варианту осуществления процент в растворе составляет более 75% через 12 ч и более 35%, необязательно более 50% через 24 ч. В качестве альтернативы, процент в растворе составляет более 80% через 12 ч и более 50% через 24 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч и более 70% через 14 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч и более 60% через 16 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч и более 50% через 18 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч и более 40% через 20 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч и более 40% через 22 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч, более 60% через 16 ч и более 35% через 24 ч. Процент в растворе может составлять более 75% через 12 ч,

более 70% через 14 ч, более 60% через 16 ч, более 50% через 18 ч, более 40% через 20 ч, более 40% через 22 ч и более 35% через 24 ч.

Согласно аспекту настоящего изобретения предполагается, что покрытие, кроме того, может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 7 до 20%, от 8 до 20%, от 9 до 20%, от 8 до 17%, от 8 до 16%, от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%. Предпочтительно покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%. Процент увеличения массы покрытия относительно ядра может быть объединен с любым из определенных значений процента в растворе и в любой момент времени.

Например, покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент в растворе более 70%, необязательно более 75 или 80% фармацевтически активного ингредиента через 12 ч, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%. В качестве альтернативы покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент в растворе более 70%, необязательно более 75 или 80% фармацевтически активного ингредиента через 12 ч и более 50%, необязательно более 50, 55, 65, 70 или 75% через 16 ч, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%. Следующие подобные комбинации признаков предусмотрены согласно настоящему изобретению.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, необязательно гидрофобный активный ингредиент, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы. Покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента из состава, чем соответствующий состав без покрытия, через 12 ч после начала теста на растворимость в среде растворения, состоящей из воды, при этом тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . В качестве альтернативы или дополнительно к покрытию, присутствующему в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента через 12 ч, более высокий процент в растворе активного ингредиента из состава может наблюдаться через 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ч или любой комбинации одного или нескольких из них от начала теста на растворимость.

Гидрофобным активным ингредиентом является любой активный ингредиент, который по сути нерастворим в воде. Активный ингредиент может обладать некоторой растворимостью в воде. Таким образом, гидрофобным активным ингредиентом является активный ингредиент, который легче растворяется в неводной фазе, чем в воде. Кроме того, гидрофобным активным ингредиентом может быть активный ингредиент, который попадает в класс II или класс IV биофармацевтической системы классификации, при этом данные классы включают в себя высокопроницаемые, низкорастворимые лекарственные средства, а также низкопроницаемые, низкорастворимые лекарственные средства, соответственно.

Растворимости компонентов согласно настоящему изобретению, например, активных соединений, функциональных компонентов и т.п. в растворителе (например, воде) могут быть определены следующим образом (при этом растворимость измеряют при  $25^\circ\text{C}$ , а части являются массовыми).

| Описательная группа       | Части растворителя на 1 часть<br>растворенного вещества |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| Очень хорошо растворимая  | менее 1                                                 |
| Хорошо растворимая        | от 1 до 10                                              |
| Растворимая               | от 10 до 30                                             |
| Умеренно растворимая      | от 30 до 100                                            |
| Плохо растворимая         | от 100 до 1000                                          |
| Очень плохо растворимая   | от 1000 до 10000                                        |
| Практически нерастворимая | более 10000                                             |

Согласно вариантам осуществления покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента из состава, чем из соответствующего состава без покрытия, в моменты времени, выбранные из следующих комбинаций: 10 и 12 ч; 12 и 14 ч; 12, 14 и 16 ч; 12, 14, 16 и 18 ч; а также 12, 14, 16, 18 и 20 ч.

Согласно вариантам осуществления покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента из состава, чем из соответствующего состава без покрытия, в течение периода, выбранного из одного из периодов от 8 до 16 ч, от

10 до 16 ч, от 10 до 18 ч, от 10 до 24 ч, от 12 до 18 ч, от 12 до 22 ч, от 12 до 24 ч, от 4 до 24 ч и от 0 до 24 ч, предпочтительно от 12 до 24 ч.

Кроме того, процент в растворе из состава с покрытием может быть более высоким, чем из соответствующего состава без покрытия, в конкретный момент времени на более чем 5 или 10 через 12 ч, 5, 10 или 15 через 14 ч, 5, 10, 15, 20 или 25 через 16 ч, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 через 18 ч, 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 35 через 20 ч, 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 35 через 22 ч и/или 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 через 24 ч. Более высокие значения процента в растворе, раскрываемые в настоящем документе, могут быть достигнуты, если определен один момент времени, определен более чем один момент времени или если определен период.

Например, процент в растворе из состава с покрытием может быть более высоким, чем из соответствующего состава без покрытия, на более чем

5 (необязательно 10) через 12 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч и 10 (необязательно 15) через 14 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч и 15 (необязательно 20) через 16 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч, 15 (необязательно 20) через 16 ч и 20 (необязательно 25) через 18 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч, 15 (необязательно 20) через 16 ч, 20 (необязательно 25) через 18 ч и 25 (необязательно 30) через 20 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч, 15 (необязательно 20) через 16 ч, 20 (необязательно 25) через 18 ч, 25 (необязательно 30) через 20 ч и 20 (необязательно 25) через 22 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч, 15 (необязательно 20) через 16 ч, 20 (необязательно 25) через 18 ч, 25 (необязательно 30) через 20 ч, 20 (необязательно 25) через 22 ч и 20 (необязательно 30) через 24 ч.

В качестве иллюстрации процент в растворе, достигаемый составом согласно настоящему изобретению, может составлять 50% через 12 ч, а процент в растворе, достигаемый соответствующим составом без покрытия, может составлять 40% через 12 ч, в этом случае процент в растворе для состава с покрытием выше, чем для состава без покрытия, на 10.

Согласно аспекту настоящего изобретения предполагается, что покрытие, кроме того, может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 5 до 20%, от 7 до 20%, от 8 до 20%, от 9 до 20%, от 8 до 17%, от 8 до 16%, от 5 до 16%, от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%. Предпочтительно покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%. Процент увеличения массы покрытия относительно ядра может быть объединен с любым из определенных значений процента в растворе и в любой момент времени.

Например, покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента через 12 ч (т.е. более высокий процент в растворе, чем достигаемый соответствующим составом без покрытия), при этом процент в растворе активного ингредиента может быть выше на 5, необязательно 10, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%. В качестве альтернативы покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем более высокий процент в растворе фармацевтически активного ингредиента через 12 ч, при этом процент в растворе активного ингредиента может быть выше на 5, необязательно 10, и на 5, необязательно 10, 15, 20 или 25, через 16 ч, и покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем проценту увеличения массы относительно массы ядра от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы. Покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем снижение (по сравнению с соответствующим составом без покрытия) процента в растворе фармацевтически активного ингредиента на 15 или меньше за период от 10 до 16 ч после начала теста на растворимость в среде растворения, состоящей из воды, при этом тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре 37±0,5°C.

В качестве альтернативы период может быть выбран из периода от 8 до 16 ч, от 6 до 16 ч, от 4 до 16 ч, от 8 до 14 ч, от 6 до 14 ч, от 4 до 14 ч, от 8 до 18 ч, от 6 до 18 ч или от 4 до 16 ч. Снижение процента в растворе может быть на 10 или меньше, 8 или меньше, 5 или меньше или 3 или меньше. Снижением процента в растворе может быть любое количество, выбранное из 15 или меньше, 10 или меньше или 5 или меньше, через какой-либо определенный момент времени.

Например, снижение процента в растворе может составлять 10 или меньше в течение периода от

8 до 16 ч. Снижение процент в растворе может составлять 15 или меньше в течение периода от 4 до 18 ч. Снижение процента в растворе может составлять 10 или меньше в течение периода от 4 до 18 ч. Снижение процента в растворе может составлять 8 или меньше в течение периода от 4 до 18 ч. Снижение процента в растворе может составлять 10 или меньше в течение периода от 4 до 16 ч. Снижение процента в растворе может составлять 8 или меньше в течение периода от 4 до 16 ч. Снижение процента в растворе может составлять 3 или меньше в течение периода от 6 до 12 ч. Снижение процента в растворе может составлять 15 или меньше в течение периода от 6 до 16 ч. Снижение процента в растворе может составлять 10 или меньше в течение периода от 6 до 16 ч. Снижение процента в растворе может составлять 5 или меньше в течение периода от 6 до 16 ч.

Согласно аспекту настоящего изобретения предполагается, что покрытие, кроме того, может присутствовать в количестве, соответствующем процент увеличения массы относительно массы ядра от 5 до 20%, от 7 до 20%, от 8 до 20%, от 9 до 20%, от 8 до 17%, от 8 до 16%, от 9 до 16%, от 5 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%. Предпочтительно покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы от 9 до 16%, от 10 до 15%, от 12 до 17%, от 8 до 12% или от 9 до 12%, необязательно от 9 до 16% или от 10 до 15%. Процент увеличения массы покрытия относительно ядра может быть объединен с любым из определенных значений процента в растворе и в любой момент времени.

Во всем раскрытии настоящей заявки любое изменение процента в растворе, например, если указано, что процент в растворе выше на определенное значение или процент в растворе ниже на определенное значение, значение изменения было приведено в виде цифры. Эта цифра обозначает абсолютную величину, на которую изменился процент в растворе, например, если указано, что процент в растворе активного ингредиента состава согласно настоящему изобретению с покрытием выше, чем состава без покрытия более чем на 10, это означает, что если процент в растворе состава без покрытия составляет 50%, то процент в растворе состава согласно настоящему изобретению будет составлять более 60%.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, кроме того, второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем более высокий процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента из фармацевтического состава, чем из соответствующего фармацевтического состава без первого покрытия через 12 ч после начала теста на растворимость.

Если не указано иное, средой растворения, используемой в тесте на растворимость согласно какому-либо аспекту настоящего изобретения, может быть среда растворения, являющаяся типичной *in vivo* средой, в которой состав предполагается использовать, в частности, в аспектах настоящего изобретения, в которых предусматривается первое покрытие и второе покрытие. Согласно таким вариантам осуществления тестом на растворимость может быть любой тест на растворимость, известный специалисту в данной области и представляющий желудочно-кишечный тракт. Предпочтительно тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и с соответствующей средой растворения при температуре 37°C.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения тестом на растворимость может быть двустадийный тест на растворимость и этот двустадийный тест на растворимость может состоять из первой стадии, предусматривающей среду растворения из 750 мл 0,1 н HCl, в которую помещают состав, и второй стадии, начинающейся через 2 ч, при этом 250 мл 0,2 М трехзамещенного фосфата натрия, содержащего 2% додецилсульфата натрия (SDS), добавляют в среду растворения и pH регулируют до 6,8. Данный тест на растворимость может быть особенно приемлемым для измерения высвобождения из состава гидрофобных активных ингредиентов, например циклоспорина.

Согласно другим вариантам осуществления тест на растворимость может предусматривать среду растворения, состоящую из 1000 мл 0,05 М при pH 7,5 фосфатного буфера, приготовленного путем растворения дигидрофосфата калия и гидроксида натрия в воде. Этот тест на растворимость может быть особенно приемлемым для измерения высвобождения из состава гидрофильных активных ингредиентов, например гидралазина и месаламина. В частности, тестом на растворимость может быть описанный ниже тест на растворимость: 0,05 М при pH 7,5 фосфатного буфера, приготовленного путем растворения 6,8 г дигидрофосфата калия и 1 г гидроксида натрия в воде с получением 1000 мл раствора и регулирования pH с помощью 10 н гидроксида натрия до 7,5±0,05, 900 мл используют в аппарате 2 USP со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре 37±0,5°C.

В частности, двустадийный тест на растворимость выполняют согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре 37±0,5°C. На первой стадии теста средой растворения является 750 мл 0,1 н HCl, что имитирует внутрижелудочную среду. После начала теста (t=0) образец помещают в



среду растворения. Через 2 ч начинают вторую стадию теста на растворимость. На второй стадии добавляют 250 мл 0,2 М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% додецилсульфата натрия (SDS) в среду растворения и pH регулируют до  $6,8 \pm 0,05$  с помощью 2 н NaOH или 2 н HCl при необходимости.

В любом из составов, содержащих первое покрытие и второе покрытие, первое покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем более высокий процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента в любой момент времени через 3 ч после начала теста на растворимость. Например, более высокий процент высвобождения может наблюдаться через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. Более высокий процент высвобождения может наблюдаться в один или несколько моментов времени, предпочтительно в один или несколько последовательных моментов времени.

Например, более высокий процент высвобождения может наблюдаться через 3 и 4 ч; 3, 4 и 5 ч; 3, 4, 5, 11, 12 и 13 ч; 11, 12 и 13 ч; или 11, 12, 13, 14, 20, 21, 22 и 24 ч.

Более высокий процент высвобождения может наблюдаться в течение периода, выбранного из одного или комбинации периодов от 11 до 12 ч, от 11 до 13 ч, от 12 до 13 ч, от 11 до 14 ч, от 10 до 14 ч, от 18 до 22 ч, от 20 до 24 ч, от 4 до 8 ч, от 3 до 8 ч, от 3 до 12 ч, от 3 до 6 ч, от 8 до 14 ч, от 8 до 18 ч, от 8 до 22 ч, от 6 до 22 ч, от 8 до 24 ч, от 4 до 14 ч, от 4 до 18 ч, от 4 до 22 ч, от 4 до 24 ч, от 3 до 20 ч, от 3 до 22 ч или от 3 до 24 ч.

Более высокий процент высвобождения может наблюдаться через 16, 17 и 18 ч или через 14, 15, 16, 17 и 18 ч. Более высокий процент высвобождения может наблюдаться в течение периода от 18 до 22 ч или от 20 до 24 ч. Необязательно средой растворения является деионизированная вода.

Кроме того, процент в растворе из состава с покрытием может быть более высоким, чем из соответствующего состава без покрытия, в конкретный момент времени на более чем 5, 10, 15, 20 или 25 через 12 ч; 5, 10, 15 или 20 через 14 ч; 5, 10, 15 или 20 через 16 ч; 5, 10, 15 или 20 через 18 ч; 5, 10 или 15 через 20 ч; 5 или 10 через 22 ч; 5 или 10 через 24 ч; 5, 10, 15, 20 или 25 через 10 ч; 5, 10, 15 или 20 через 8 ч; 5, 10, 15 или 20 через 6 ч; 5 или 10 через 4 ч. Более высокие значения процент в растворе, раскрываемые в настоящем документе, могут быть достигнуты, если определен один момент времени, определен более чем один момент времени или если определен период.

Например, процент в растворе из состава с покрытием может быть более высоким, чем из соответствующего состава без покрытия, на более чем

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч и 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч; или

5 (необязательно 10, 15 или 20) через 8 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч и 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч; или

5 (необязательно 10, 15 или 20) через 6 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 8 ч или 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч и 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч; или

5 (необязательно 10, 15 или 20) через 8 ч или 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч; или

5 (необязательно 10, 15 или 20) через 6 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 8 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч и 5 (необязательно 10 или 15) через 20 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч и 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч и 5 (необязательно 10 или 15) через 20 ч; или

5 (необязательно 10, 15 или 20) через 8 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15

или 20) через 16 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч и 5 (необязательно 10 или 15) через 20 ч; или

5 (необязательно 10, 15 или 20) через 6 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 8 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 10 ч, 5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч и 5 (необязательно 10 или 15) через 20 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч, 5 (необязательно 10 или 15) через 20 ч и 5 (необязательно 10) через 22 ч; или

5 (необязательно 10, 15, 20 или 25) через 12 ч, 5 (необязательно 10, 15, или 20) через 14 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 16 ч, 5 (необязательно 10, 15 или 20) через 18 ч, 5 (необязательно 10 или 15) через 20 ч, 5 (необязательно 10) через 22 ч и 5 (необязательно 10) через 24 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч, 15 (необязательно 20) через 16 ч, 20 (необязательно 25) через 18 ч, 25 (необязательно 30) через 20 ч и 20 (необязательно 25) через 22 ч; или

5 (необязательно 10) через 12 ч, 10 (необязательно 15) через 14 ч, 15 (необязательно 20) через 16 ч, 20 (необязательно 25) через 18 ч, 25 (необязательно 30) через 20 ч, 20 (необязательно 25) через 22 ч и 20 (необязательно 30) через 24 ч.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, кроме того, второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента более 50%, необязательно более 55 и 60% (например, более 65, 70, 75, 80, 85 или 90%) через 12 ч после начала теста на растворимость, при этом тест на растворимость описан выше.

Первое покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента через 12 ч от 70 до 95%, от 75 до 95%, от 70 до 90%, от 75 до 90%, от 70 до 85%, от 70 до 80% или от 75 до 85%, предпочтительно от 75 до 95%, от 80 до 95% или от 85 до 95%.

Первое покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента через 12 ч от 55 до 80%.

Первое покрытие, кроме того, может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента в количестве более 40% (необязательно более 45% или более 50%) через 6 или 4 ч после начала теста на растворимость. Процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента может составлять от 40 до 65% (необязательно от 45 до 65%) через 6 или 4 ч после начала теста на растворимость. Необязательно первое покрытие может обеспечивать увеличение массы от 1 до 20% и второе покрытие может обеспечивать увеличение массы от 4 до 25%, необязательно от 4 до 15%, от 4 до 12%, от 15 до 25%, от 4 до 6% или от 8 до 13%. Если процент высвобождения составляет 20% или больше (необязательно 45% или больше) через 4 ч, то второе покрытие предпочтительно обеспечивает увеличение массы по меньшей мере 4%, предпочтительно не более 25% и необязательно от 4 до 6%. Если процент высвобождения составляет 40% или больше (необязательно 45% или больше) через 6 ч, то второе покрытие предпочтительно обеспечивает увеличение массы по меньшей мере 4%, предпочтительно не более 25% и необязательно от 8 до 13%.

Первое покрытие, дополнительно или в качестве альтернативы, может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента в количестве более 15% (например, более 20, 25, 28 или 30%), необязательно от 25 до 40% или от 25 до 35%, через 4 ч после начала теста на растворимость. Необязательно первое покрытие может обеспечивать увеличение массы от 1 до 20%, и второе покрытие может обеспечивать увеличение массы от 4 до 15%, необязательно от 4 до 6% или от 8 до 13%.

Первое покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента в количестве более 25%, необязательно от 25 до 40% или от 25 до 35% через 6 ч. Необязательно первое покрытие может обеспечивать увеличение массы от 1 до 20%, а второе покрытие может обеспечивать увеличение массы от 4 до 15%, необязательно от 4 до 6% или от 8 до 13%. Если процент высвобождения активного ингредиента составляет более 25%, необязательно от 25 до 40% или от 25 до 35%, через 6 ч, то активным ингредиентом может быть гидрофильный активный ингредиент, например месаламин, необязательно суспендированный в дисперсной фазе. Дисперсная фаза описана более подробно ниже.

Согласно вариантам осуществления процент высвобождения через 12 ч может составлять более 80%, при этом первое покрытие может обеспечивать увеличение массы от 1 до 20%, а второе покрытие может обеспечивать увеличение массы от 4 до 15%, необязательно от 4 до 6% или от 8 до 13%.

Согласно вариантам осуществления активным ингредиентом является гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А. Согласно вариантам осуществления активным ингредиентом является гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, и процент высвобождения составля-

ет более 70% (необязательно 75 или 80%) через 12 ч. Необязательно первое покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия от 0,5 до 20% массы ядра (необязательно от 1 до 16%, от 4 до 16%, от 4 до 12% или от 3 до 6%) и/или второе покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет второго покрытия от 2 до 20% массы (необязательно от 4 до 20%, от 4 до 15%, от 8 до 18% или от 8 до 12%).

Первое покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента через 12 ч от 55 до 80%, процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента через 6 ч от 25 до 40% и процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента через 4 ч более 15%.

Согласно какому-либо аспекту настоящего изобретения и какому-либо варианту осуществления ядро может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу. Образующая гидрогель полимерная матрица может быть такой, как описано ниже.

Ядро фармацевтического состава согласно какому-либо аспекту или варианту осуществления настоящего изобретения может иметь форму твердого коллоида. Коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу. Приемлемые непрерывные фазы и дисперсные фазы, которые могут быть использованы для составления ядра, определены более подробно ниже и в подробном описании настоящего изобретения. Непрерывная фаза может содержать или представлять собой образующую гидрогель полимерную матрицу. Следовательно, если непрерывной фазой является образующая гидрогель полимерная матрица, то состав согласно настоящему изобретению может принимать форму твердой единицы образующего гидрогель полимера, содержащего дисперсную фазу. Дисперсная фаза может представлять собой капли, диспергированные в непрерывной фазе, или образующую гидрогель полимерную матрицу. Дисперсная фаза может содержать или представлять собой гидрофобную фазу.

Непрерывная фаза твердого коллоидного ядра представляет собой или содержит образующую гидрогель полимерную матрицу. Согласно вариантам осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит гидроколлоид, не являющуюся гидроколлоидной смолой или хитозан. Согласно конкретному варианту осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит желатин, агар, полиэтиленгликоль, крахмал, казеин, хитозан, соевый белок, сафлоровый белок, альгинаты, геллановую камедь, каррагинан, ксантановую камедь, фталатированный желатин, сукцинированный желатин, ацетатфталат целлюлозы, олеорезин, поливинилацетат, полимеризаты акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетатфталата, а также любое производное любого из вышеупомянутых или смесь двух или более таких полимеров. Согласно следующему варианту осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранной из желатина и агара или их комбинации. В частности, полимер образующей гидрогель полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин. Согласно варианту осуществления образующий гидрогель полимер не содержит целлюлозу или производное целлюлозы, например не содержит эфир целлюлозы.

Согласно данному аспекту настоящего изобретения ядро может иметь форму твердого коллоида, при этом коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу и фармацевтически активный ингредиент может находиться в растворе или может быть суспендирован в дисперсной фазе. Например, активным ингредиентом может быть гидрофобный активный ингредиент в растворе в дисперсной фазе или гидрофильный активный ингредиент, суспендированный в дисперсной фазе.

Согласно вариантам осуществления данного аспекта настоящего изобретения активным ингредиентом может быть гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин, и активный ингредиент может находиться в растворе в дисперсной фазе. Первое покрытие может обеспечивать увеличение массы от 0,5 до 20%, а второе покрытие может обеспечивать увеличение массы от 8 до 12%, и при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения 80% или больше. Необязательно растворимым в воде эфиром целлюлозы может быть гидроксипропилметилцеллюлоза.

Согласно следующему аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, кроме того, при этом второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента более 70% (например, более 75 или 80%) через 6 ч после начала теста на растворимость, при этом тест на растворимость описан выше.

Согласно вариантам осуществления первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения от 75 до 95% или от 80 до 90% фармацевтически активного ингредиента через 6 ч.

Второе покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем увеличение массы от 2 до 20%, от 5 до 15%, от 8 до 12%, от 2 до 8%, от 3 до 7% или от 4 до 6%.

Активным ингредиентом может быть гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А. Активный ингредиент может находиться в растворе в дисперсной фазе.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтический состав, содержащий ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, необязательно гидрофильный активный ингредиент, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, кроме того, при этом второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения фармацевтически активного ингредиента более 30% (например, более 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) через 12 ч после начала теста на растворимость, при этом тест на растворимость описан выше.

Первое покрытие может присутствовать в количестве, обеспечивающем высвобождение от 30 до 80%, необязательно от 30 до 70%, от 35 до 70%, от 40 до 70%, от 40 до 50% или от 60 до 70% активного ингредиента через 12 ч.

Первое покрытие может обеспечивать увеличение массы, выбранное из диапазона от 1 до 20%, от 4 до 7%, от 5 до 7%, от 4 до 15%, от 4 до 12% и от 8 до 12%. Второе покрытие может обеспечивать увеличение массы, выбранное из диапазона от 8 до 12%.

Активный ингредиент может находиться в растворе в непрерывной фазе состава, при этом состав имеет форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу. Активным ингредиентом может быть гидрофильный активный ингредиент, например месалазин или гидралазин, который находится в растворе в непрерывной фазе. Согласно вариантам осуществления активным ингредиентом является гидрофильный активный ингредиент в растворе в непрерывной фазе, первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения от 35 до 50% и увеличение массы от 4 до 7%, а второе покрытие обеспечивает увеличение массы от 8 до 12%. Согласно альтернативным вариантам осуществления активным ингредиентом является гидрофильный активный ингредиент в растворе в непрерывной фазе, первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения от 55 до 75% и увеличение массы от 8 до 12%, а второе покрытие обеспечивает увеличение массы от 8 до 12%.

Также следует понимать, что отдельные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены с одним или несколькими другими описанными вариантами осуществления с обеспечением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения, определяемых, например, комбинацией одного или нескольких вариантов осуществления для моментов времени, периодов времени, процента в растворе, процента высвобождения, значений увеличения на более высокий процент в растворе, значений увеличения на более высокий процент высвобождения.

Первое покрытие может находиться в контакте с ядром. Второе покрытие может находиться на первом покрытии. Согласно вариантам осуществления первое покрытие находится в контакте с ядром, а второе покрытие находится на первом покрытии.

Второе покрытие может представлять собой или может содержать полимер отсроченного высвобождения, и полимер отсроченного высвобождения может быть выбран из растворимого в кишечнике полимера, pH-независимого полимера, pH-зависимого полимера и полимера, специфично чувствительного к разрушению бактериальными ферментами в желудочно-кишечном тракте, или комбинации двух или более таких полимеров. Следовательно, вторым покрытием может быть любой из вышеупомянутых полимеров отсроченного высвобождения или любой, обладающий характеристиками, упомянутыми в отношении полимера отсроченного высвобождения, упомянутого ниже.

Согласно вариантам осуществления полимер отсроченного высвобождения может быть растворимым в воде или проницаемым для воды в водной среде с pH выше 6,5. Полимер отсроченного высвобождения может представлять собой или содержать pH-независимый полимер, например этилцеллюлозу.

Согласно любому аспекту и любому варианту осуществления настоящего изобретения растворимый в воде эфир целлюлозы может быть выбран из какого-либо одного или комбинации метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. Растворимый в воде эфиром целлюлозы предпочтительно может быть гидроксипропилметилцеллюлоза.

Согласно вариантам осуществления первое покрытие может представлять собой или содержать гидроксипропилметилцеллюлозу, а второе покрытие может представлять собой или содержать этилцеллюлозу.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления, предусматривающему первое покрытие и второе покрытие, первое покрытие может обеспечивать процент увеличения массы относительно ядра от 0,5 до 20%. Кроме того, первое покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия, выбранному из диапазонов от 0,5 до 15%, от 1 до 15%, от 1 до 12%, от 1 до 10%, от 1 до 8%, от 1 до 6%, от 1 до 4%, от 2 до 10%, от 2 до 8%, от 2 до 6%, от 2 до 7%, от 2 до 4%, от 4 до 8%, от 4 до 7%, от 4 до 6%, от 5 до 7%, от 7 до 20%, от 7 до 16%, от 9 до 20%, от 9 до 16%, от 10 до 15% и от 12 до 16%.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления, предусматривающему первое покрытие и второе покрытие, второе покрытие может обеспечивать процент увеличения массы от 2 до 40%. Кроме того, второе покрытие может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия, выбранному из диапазонов от 4 до 30%, от 4 до 7%, от 7 до 40%, от 7 до 30%, от 8 до 25%, от

8 до 20%, от 2 до 25%, от 2 до 20%, от 4 до 25%, от 4 до 20%, от 4 до 15%, от 4 до 13%, от 7 до 15%, от 7 до 13%, от 8 до 12%, от 9 до 12% и от 20 до 25%.

Во всем раскрытии настоящей заявки увеличение массы первого покрытия приводится в процентах от массы ядра, а увеличение массы второго покрытия приводится в процентах от массы состава, который покрывается вторым покрытием, например ядро и первое покрытие.

Согласно любому аспекту и варианту осуществления настоящего изобретения первое покрытие может обеспечивать процент увеличения массы относительно ядра от 0,5 до 20%, предпочтительно от 1 до 16% или от 4 до 16%, а второе покрытие может обеспечивать процент увеличения массы от 4 до 24%, от 7 до 24%, от 22 до 24%, от 7 до 15% или от 8 до 12%, предпочтительно от 22 до 24%, от 7 до 15% или от 8 до 12%.

Образующий гидрогель полимер может представлять собой или содержать гидроколлоид, не являющуюся гидроколлоидной смолой или хитозан. Образующий гидрогель полимер может быть обратимым гидроколлоидом, например термообратимым гидроколлоидом или термообратимым образующим гидрогель полимером. В качестве альтернативы образующий гидрогель полимер может представлять собой или содержать необратимый гидроколлоид. Образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой или содержать желатин, агар, полиэтиленгликоль, крахмал, казеин, хитозан, соевый белок, сафлоровый белок, альгинаты, геллановую камедь, каррагинан, ксантановую камедь, фталатированный желатин, сукцинированный желатин, ацетатфталат целлюлозы, олеорезин, поливинилацетат, полимеризаты акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетатфталата, а также любое производное любого из вышеупомянутых или смесь одного или нескольких таких образующих гидрогель полимеров. Образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой или содержать гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранный из желатина и агара или их комбинации, необязательно полимер образующей гидрогель полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин. Образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит не являющуюся гидроколлоидной смолой, необязательно выбранную из сшитой соли альгиновой кислоты. Согласно предпочтительным вариантам осуществления образующий гидрогель полимер представляет собой или содержит желатин.

Согласно вариантам осуществления образующий гидрогель полимер дополнительно содержит пластификатор, необязательно пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности сорбита.

Образующая гидрогель полимерная матрица может инкапсулировать активный ингредиент. Активный ингредиент может быть инкапсулирован как суспензия в образующей гидрогель полимерной матрице или в растворе. Активный ингредиент может находиться в растворе или может быть суспендирован в другом компоненте, например в обсуждаемых в другом месте гидрофобной фазе или дисперсной фазе, состава, который также инкапсулирован в образующей гидрогель полимерной матрице.

Ядро фармацевтического состава согласно настоящему изобретению может иметь форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза необязательно содержит образующую гидрогель полимерную матрицу. Следовательно, фармацевтический состав согласно всем аспектам настоящего изобретения может содержать, по меньшей мере, следующие признаки: ядро и первое покрытие, при этом ядро содержит активный ингредиент и имеет форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы. Непрерывная фаза может иметь форму образующей гидрогель полимерной матрицы.

Согласно вариантам осуществления активный ингредиент представляет собой дисперсную фазу ядра или содержится в ней.

Согласно вариантам осуществления активный ингредиент содержится в непрерывной фазе ядра. Согласно вариантам осуществления первый активный ингредиент представляет собой дисперсную фазу ядра или содержится в ней, а второй активный ингредиент содержится в непрерывной фазе ядра.

Дисперсная фаза может быть твердой, полутвердой или жидкой. В частности, дисперсная фаза может быть жидкой. В других конкретных случаях дисперсная фаза может быть полутвердой, например, она может быть воскообразной.

Дисперсная фаза может быть гидрофобной фазой, например гидрофобной фазой, являющейся твердой, полутвердой или жидкой. Предпочтительно дисперсная фаза представляет собой или содержит жидкий липид и необязательно смешиваемый с ним растворитель.

Активный ингредиент может быть растворен в дисперсной фазе. Активный ингредиент может быть суспендирован в дисперсной фазе. Дисперсная фаза может быть такой, как описано где-либо еще в настоящем документе, например, она может быть описанной в непосредственно предшествующих двух абзацах.

Согласно конкретному варианту осуществления дисперсная фаза представляет собой или содержит жидкий липид и растворитель, при этом растворитель является смешиваемым с жидким липидом и водой, необязательно при этом растворитель выбран из 2-(2-этоксизтокси)этанола и полиэтиленгликоля, в частности при этом растворителем является 2-(2-этоксизтокси)этанол. Согласно следующему варианту

осуществления дисперсная фаза представляет собой или содержит масляную фазу, содержащую моно-, ди- или триглицерид со средней длиной цепи (в частности, триглицерид со средней длиной цепи), поли-этоксилированное касторовое масло и 2-(этоксипрокси)этанол. Дисперсная фаза, описанная в данном абзаце, может содержать гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, или гидрофобный активный ингредиент, например месалазин.

Согласно вариантам осуществления состав дополнительно содержит одно или несколько поверхностно-активных веществ, при этом приемлемые поверхностно-активные вещества более подробно описаны в подробном описании настоящего изобретения. Согласно тем вариантам осуществления, в которых состав содержит ядро в форме твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество может находиться в непрерывной фазе, дисперсной фазе или как в непрерывной фазе, так и в дисперсной фазе. Следовательно, согласно одному варианту осуществления ядро дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, присутствующее, по меньшей мере, в непрерывной фазе, при этом поверхностно-активное вещество характеризуется значением HLB более 10, например более 20. Согласно следующему варианту осуществления дисперсная фаза дополнительно содержит поверхностно-активное вещество со значением HLB в диапазоне от 1 до 10, например от 1 до 5.

Ядро может обладать характеристиками ядра, составленного путем смешивания дисперсной фазы с непрерывной фазой с образованием коллоида, при этом непрерывная фаза является водной фазой, содержащей образующий гидрогель полимер, а дисперсная фаза является гидрофобной фазой, при этом фармацевтически активный ингредиент находится в непрерывной фазе или дисперсной фазе, при этом коллоид загущен с образованием ядра.

Активным ингредиентом может быть гидрофобный активный ингредиент или гидрофильный активный ингредиент. Активный ингредиент может присутствовать в ядре в растворе или в суспензии, и это имеет место, когда дисперсная фаза или непрерывная фаза содержит активный ингредиент. Согласно вариантам осуществления, в которых активный ингредиент является гидрофобным активным ингредиентом, он может находиться в растворе в дисперсной фазе, например, если дисперсная фаза представляет собой или содержит гидрофобную фазу, жидкий липид, масло, полиненасыщенную жирную кислоту или растворитель, или может быть суспендирован в непрерывной фазе. Согласно вариантам осуществления, в которых активный ингредиент является гидрофильным активным ингредиентом, он может быть суспендирован в дисперсной фазе, например, если дисперсная фаза представляет собой или содержит гидрофобную фазу, жидкий липид, масло, полиненасыщенную жирную кислоту или растворитель, или в растворе в непрерывной фазе.

Ядро состава может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент и может обладать характеристиками ядра, полученного способом, предусматривающим

- (i) растворение образующего гидрогель полимера в водной жидкости с образованием водного раствора;
- (ii) растворение или диспергирование активного ингредиента в жидкости с образованием раствора или дисперсии (в частности, раствора) активного ингредиента в жидкости (масляной фазе);
- (iii) смешивание водного раствора (i) и раствора или дисперсии (ii) с образованием коллоида;
- (iv) проталкивание коллоида через форсунку с образованием капель;
- (v) индукция или обеспечение загустевания или затвердевания образующего гидрогель полимера с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы; и
- (vi) сушку твердого вещества.

Раствор или дисперсия (ii) (масляная фаза) могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования циклоспорина А в приемлемой гидрофобной жидкости. Гидрофобной жидкостью может быть, например, любое из масел или жидких липидов, раскрываемых в настоящем документе. В качестве примера гидрофобная жидкость может представлять собой или содержать насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, или триглицерид, или их сложный эфир, или эфир с полиэтиленгликолями. В частности, масло для масляной фазы представляет собой или содержит триглицерид, например масло, содержащее триглицерид с цепью средней длины, необязательно при этом масло содержит триглицерид по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из жирных кислот с 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомами углерода, например C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирные кислоты.

Согласно варианту осуществления ядро состава может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент и может обладать характеристиками ядра, полученного способом, предусматривающим

- (i) растворение в водной жидкости образующего гидрогель полимера и активного ингредиента с образованием водного раствора;
- (ii) смешивание водного раствора (i) и второй жидкости (масляной фазы) с образованием коллоида;
- (iii) проталкивание коллоида через форсунку с образованием капель;
- (iv) индукция или обеспечение загустевания или затвердевания образующего гидрогель полимера с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы; и

(v) сушку твердого вещества.

Активным ингредиентом, используемым во всех способах, описанных в настоящем описании, может быть активный ингредиент, раскрываемый в настоящем документе, например, он может быть гидрофильным или он может быть гидрофобным. Он может быть выбран из гидрофильных активных ингредиентов, раскрываемых в настоящем документе. Он может быть выбран из гидрофобных активных ингредиентов, раскрываемых в настоящем документе.

Предпочтительно предварительно приготовленная смесь водной фазы (i) дополнительно содержит анионное поверхностно-активное вещество, например, описанное где-либо еще в настоящем документе, например додецилсульфат натрия (SDS).

Согласно одному варианту осуществления ядро, обладающее характеристиками ядра, полученного вышеупомянутым способом, является ядром, содержащим образующую гидрогель полимерную матрицу и неводную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, при этом ядро представляет собой или содержит желатин, SDS, сорбит, полиэтоксифирированное касторовое масло, триглицерид каприловой/каприновой кислоты, 2-(этоксифири)этанол, при этом водной раствор

(i) представляет собой или содержит желатин, сорбит и SDS, а раствор или дисперсия;

(ii) представляет собой или содержит полиэтоксифирированное касторовое масло, триглицерид каприловой/каприновой кислоты, 2-(этоксифири)этанол и активный ингредиент.

Ядро состава в качестве альтернативы может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент и может обладать характеристиками ядра, полученного способом, предусматривающим

(a) растворение образующего гидрогель полимера в водной жидкости с образованием водного раствора;

(b) до, в ходе или после растворения образующего гидрогель полимера в водной жидкости смешивание активного ингредиента в водной жидкости;

(c) затем проталкивание водной жидкости, содержащей образующий гидрогель полимер и активный ингредиент, через форсунку с образованием капель;

(d) индукция или обеспечение загустевания или затвердевания образующего гидрогель полимера с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы; и

(e) сушку твердого вещества.

В способе согласно непосредственно предшествующему абзацу активный ингредиент может быть растворен в водной жидкости или, например, он может быть диспергирован в водной жидкости в форме частиц.

Ядра, обладающие характеристиками ядер, полученных вышеописанными способами, например ядер, полученных способами, покрывают с обеспечением покрытия, которое содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, необязательно со вторым покрытием для контроля или модификации высвобождения, предпочтительно с полимерным покрытием, описанным выше и в настоящем документе. Покрытый состав может быть получен путем нанесения на ядро покрытия, например нанесения на ядро первого и второго покрытий, как описано. До нанесения покрытия ядро может быть получено способом, предусматривающим стадии (i)-(vi), (i)-(v) или (a)-(e), описанные выше. Приемлемые способы нанесения покрытия(ий) описаны ниже и предусматривают нанесение покрытий путем покрытия распылением состава покрытия на ядро. Способы, предусматривающие стадии (i)-(vi), (i)-(v) или (a)-(e), сами образуют аспекты настоящего изобретения.

Выяснили, что применение некоторых поверхностно-активных веществ в ходе изготовления композиций особенно эффективно для стабилизации коллоида (например, эмульсии), получаемой при смешивании водного раствора (i) и масляной фазы (ii), содержащей гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А. Когда коллоид содержал эмульсию масло-в-воде, было обнаружено, что присутствие поверхностно-активного вещества с HLB до 10 (особенно до 8) в масляной фазе особенно эффективно для стабилизации эмульсии при получении композиции. Было обнаружено, что присутствие таких поверхностно-активных веществ ингибирует образование кристаллов гидрофобного активного ингредиента, например циклоспоринона А, после образования коллоида (эмульсии масло-в-воде). Присутствие поверхностно-активного вещества с HLB до 10 поддерживает гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, в растворе в масляной фазе при изготовлении, а также может обеспечивать благоприятное высвобождение гидрофобного активного ингредиента, например циклоспоринона А, в растворимой форме из композиции после перорального введения композиции субъекту. Композиции, содержащие поверхностно-активное вещество с HLB до 10, по меньшей мере, в масляной фазе, могут проявлять высокие скорости высвобождения и/или степень высвобождения гидрофобного активного ингредиента, например циклоспоринона А, из композиции по сравнению с применением поверхностно-активных веществ с более высоким значением HLB в масляной фазе. Присутствие поверхностно-активного вещества с HLB до 10, по меньшей мере, в масляной фазе в композиции может ингибировать осаждение гидрофобного активного ингредиента, например циклоспоринона А, после высвобождения гидрофобного активного ингредиента, например циклоспоринона А, из композиции с сохранением тем самым более высоких уровней гидрофобного активного ингредиента в растворимой форме в желудочно-кишечном тракте, на-

пример в толстой кишке. Композиции, раскрываемые в настоящем документе, когда композиция содержит масляную фазу и поверхностно-активное вещество с HLB до 10, представляют дополнительный независимый аспект настоящего изобретения.

Следовательно, представлен фармацевтический состав, содержащий ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент и имеет форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, а дисперсная фаза содержит поверхностно-активное вещество со значением HLB в диапазоне от 1 до 10, например от 1 до 5, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, и покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия от 0,5 до 20% массы ядра.

Подобным образом, представлен фармацевтический состав, содержащий ядро и покрытие, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент и имеет форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, а дисперсная фаза содержит поверхностно-активное вещество со значением HLB в диапазоне от 1 до 10, например от 1 до 5, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, и покрытие имеет толщину от 1 мкм до 1 мм.

Дисперсная фаза может содержать масляную фазу. Согласно варианту осуществления масляная фаза содержит масло и поверхностно-активное вещество (предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество), при этом как масло, так и поверхностно-активное вещество имеют HLB в диапазоне от 0 до 10. Следовательно, ядро согласно настоящему изобретению может содержать фармацевтически активный ингредиент и может иметь форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, а дисперсная фаза содержит масляную фазу, содержащую масло и поверхностно-активное вещество (предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество), при этом как масло, так и поверхностно-активное вещество имеют HLB в диапазоне от 0 до 10. Например, масло имеет HLB от 1 до 5, например от 1 до 4 или от 1 до 2, а поверхностно-активное вещество имеет HLB от 2 до 8, например 3-7, 2-6 или 3-4.

Поверхностно-активным веществом, присутствующим в масляной фазе, может быть любое из поверхностно-активных веществ, раскрываемых в настоящем документе, со значением HLB до 10. Поверхностно-активное вещество, присутствующее в масляной фазе, может иметь значение HLB, выбранное из максимум 8, максимум 7, 1-8, 1-7, 1-5, 2-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 3-4, 5-8, 6-8 и 6-7. Предпочтительно поверхностно-активным веществом, присутствующим в масляной фазе, является неионное поверхностно-активное вещество с вышеупомянутым значением HLB.

Маслом может быть любое из масел, раскрываемых в настоящем документе. Предпочтительно масло само по себе не является поверхностно-активным веществом. Однако некоторые масла, особенно полученные из природных источников, будут содержать компоненты, которые могут обладать поверхностно-активными свойствами. Например, многие триглицеридные масла также содержат моно- и диглицеридные компоненты и, таким образом, могут проявлять некоторые свойства, подобные свойствам поверхностно-активных веществ. Следовательно, масло предпочтительно имеет значение HLB 0-10, однако предпочтительнее масло имеет HLB, близкое к 0, например HLB от 0 до 3, необязательно около 0, около 1 или около 2.

Как масло, так и поверхностно-активное вещество, присутствующее в масляной фазе, независимо могут иметь значение HLB от 0 до 10. Масло может иметь HLB 1-5, а поверхностно-активное вещество может иметь HLB 2-8, необязательно 3-7, 2-6 или 3-4. Предпочтительно масло и поверхностно-активное вещество являются разными.

Активный ингредиент может быть гидрофобным активным ингредиентом, например циклоспорином А, и может быть растворимым в масле. Гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, может быть растворимым в поверхностно-активном веществе, используемом в масляной фазе. Предпочтительно гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, растворим как в масле, так и в поверхностно-активном веществе. Предпочтительно по сути весь циклоспорин А может быть растворен в масляной фазе.

Масляная фаза может дополнительно содержать растворитель, при этом растворитель является смешиваемым с дисперсной фазой и водой, необязательно при этом растворитель выбран из 2-(2-этоксизтокси)этанола и полиэтиленгликоля, в частности, при этом растворитель представляет собой 2-(2-этоксизтокси)этанол.

Образующим гидрогель полимером ядра может быть любой из образующих гидрогель полимеров, раскрываемых в настоящем документе.

Композиция, кроме того, может содержать дополнительные поверхностно-активные вещества в дополнение к поверхностно-активному веществу, обсуждаемому выше, т.е. поверхностно-активному веществу, присутствующему в дисперсной фазе или масляной фазе. В частности, непрерывная фаза, содержащая образующий гидрогель полимер, может дополнительно содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активными веществами, которые могут присутствовать в непрерывной фазе, являются любые из поверхностно-активных веществ, раскрываемых в настоящем докумен-



те в качестве приемлемых для включения в водную (непрерывную) фазу композиции. Предпочтительно непрерывная фаза содержит одно или несколько анионных поверхностно-активных веществ, например по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот, алкилсульфатов и желчных кислот, в частности поверхностно-активное вещество в непрерывной фазе представляет собой или содержит алкилсульфат, например додецилсульфат натрия.

Активным ингредиентом может быть иммунодепрессант, ингибитор гидроксилазы или противовоспалительное средство, необязательно активным ингредиентом является циклоспорин А, гидралазин или месалазин. Циклоспорин или месаламин можно удобно использовать, например, в способе, предусматривающем стадии (i)-(vi), описанные выше. Гидралазин можно удобно использовать, например, в способе, предусматривающем стадии (i)-(vi), (i)-(v) или (a)-(e), описанные выше, в частности в способе, предусматривающем стадии (i)-(v), описанные выше.

Ядро может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество, необязательно при этом поверхностно-активным веществом является анионное поверхностно-активное вещество, необязательно выбранное из алкилсульфатов, карбоксилатов или фосфолипидов, или неионное поверхностно-активное вещество, необязательно выбранное из сорбитановых поверхностно-активных веществ, PEG-жирных кислот или глицерил-жирных кислот, или полочкамеров, или их комбинации. Следовательно, фармацевтический состав согласно всем аспектам настоящего изобретения может характеризоваться, по меньшей мере, следующими признаками: наличие ядра и первого покрытия, при этом ядро содержит активный ингредиент и поверхностно-активное вещество, а покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы.

Согласно вариантам осуществления, в которых ядро имеет форму твердого коллоида, поверхностно-активное вещество может находиться в дисперсной фазе или в непрерывной фазе. Поверхностно-активным веществом в непрерывной фазе может быть анионное поверхностно-активное вещество, например по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот и желчных кислот, в частности алкилсульфат, например додецилсульфат натрия. Поверхностно-активным веществом в дисперсной фазе может быть неионное поверхностно-активное вещество.

Согласно вариантам осуществления ядро содержит как неионное поверхностно-активное вещество, так и анионное поверхностно-активное вещество. Анионное поверхностно-активное вещество, например додецилсульфат натрия, может находиться в дисперсной фазе, а неионное поверхностно-активное вещество, например полиэтоксилированное касторовое масло, может находиться в дисперсной фазе. В качестве альтернативы анионное поверхностно-активное вещество, например додецилсульфат натрия, может находиться в непрерывной фазе, а неионное поверхностно-активное вещество, например полиэтоксилированное касторовое масло, может находиться в дисперсной фазе.

Согласно вариантам осуществления ядро дополнительно содержит комбинацию вспомогательных средств, выбранных из  
 анионного поверхностно-активного вещества и растворителя;  
 анионного поверхностно-активного вещества и растворителя;  
 анионного поверхностно-активного вещества, неионного поверхностно-активного вещества и растворителя;  
 анионного поверхностно-активного вещества и масла;  
 анионного поверхностно-активного вещества и масла;  
 анионного поверхностно-активного вещества, анионного поверхностно-активного вещества и масла; а также  
 анионного поверхностно-активного вещества, анионного поверхностно-активного вещества, растворителя и масла.

Предпочтительно анионным поверхностно-активным веществом является алкилсульфат, например додецилсульфат натрия, неионным поверхностно-активным веществом является полиэтоксилированное касторовое масло, маслом является моно-, ди- и/или триглицерид со средней длиной цепи, например триглицерид каприловой/каприновой кислоты, а растворителем является 2-(этоксизтокси)этанол.

Фармацевтический состав может дополнительно содержать вспомогательное средство, выбранное из поверхностно-активного вещества, солюбилизатора, усилителя проницаемости, разрыхлителя, ингибитора кристаллизации, модификатора pH, стабилизатора или их комбинации.

Ядро фармацевтического состава согласно настоящему изобретению может содержать дисперсную фазу, представляющую собой или содержащую

фармацевтически активный ингредиент, например циклоспорин, гидралазин или месаламин;  
 моно-, ди- и/или триглицерид со средней длиной цепи, например триглицерид каприловой/каприновой кислоты;  
 неионное поверхностно-активное вещество, например полиэтоксилированное касторовое масло; и растворитель, например, 2-(этоксизтокси)этанол, а также может дополнительно содержать непрерывную фазу, представляющую собой или содержащую  
 анионное поверхностно-активное вещество, например по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот и желчных кислот, в частности из алкилсульфа-

та, например додецилсульфата натрия;

образующую гидрогель полимерную матрицу, которая представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранной из желатина и агара или их комбинации, при этом необязательно полимер образующей гидрогель полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин; и

необязательно пластификатор, например пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности сорбита.

Согласно варианту осуществления состава, описанного в непосредственно предшествующем абзаце, дисперсная фаза не содержит или по сути не содержит активный ингредиент, при этом активный ингредиент является растворенным в непрерывной фазе.

Согласно одному варианту осуществления состав содержит ядро и покрытие снаружи ядра, при этом ядро имеет форму твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит

гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А;

моно-, ди- и/или триглицерид со средней длиной цепи, например триглицерид каприловой/каприновой кислоты;

полиэтоксифирированное касторовое масло и совместный растворитель, например, 2-(этоксиэтокси)этанол,

при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит

образующую гидрогель полимерную матрицу, которая представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранной из желатина и агара или их комбинации, при этом необязательно полимер растворимой в воде полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин;

необязательно пластификатор, необязательно пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности сорбита; и

анионное поверхностно-активное вещество, например по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот и желчных кислот, в частности алкилсульфата, например додецилсульфата натрия,

при этом покрытие на ядре является любым из покрытий, раскрываемых в настоящем документе.

Предпочтительно покрытие содержит

первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом первым покрытием является покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, описанный выше; а

второе покрытие представляет собой или содержит покрытие, предпочтительно полимерное покрытие, определенное выше, для контроля или модуляции высвобождения циклоспорина А из состава.

Согласно вариантам осуществления, предусматривающим первое покрытие и второе покрытие, например, как упомянуто в непосредственно предшествующем абзаце, конкретное первое покрытие представляет собой или содержит

гидроксипропилметилцеллюлозу, а конкретное второе покрытие снаружи первого покрытия представляет собой или содержит рН-независимый полимер, например этилцеллюлозу;

конкретное второе покрытие представляет собой или содержит этилцеллюлозу и необязательно полисахарид, выбранный из растворимых в воде и встречающихся в природе полисахаридов, например пектина или другого растворимого в воде встречающегося в природе полисахарида.

Второе покрытие, таким образом, может содержать пектин или другой указанный полисахарид, или оно по сути может не содержать пектин и другие указанные полисахариды.

Таким образом, раскрыты вторые покрытия, которые содержат

этилцеллюлозу в качестве полимера контролируемого высвобождения и которые дополнительно содержат пектин или другой указанный полисахарид, а также вторые покрытия, которые содержат этилцеллюлозу в качестве полимера контролируемого высвобождения и которые дополнительно не содержат пектин или другой указанный полисахарид.

Ядро может содержать образующий гидрогель полимер, содержащий желатин, необязательно в количестве от 300 до 700 мг/г, при этом ядро дополнительно содержит моно-, ди- и/или триглицерид со средней длиной цепи, необязательно в количестве от 20 до 200 мг/г, при этом фармацевтический состав дополнительно содержит следующие компоненты:

растворитель, например 2-(этоксиэтокси)этанол, необязательно в количестве от 150 до 250 мг/г;

неионное поверхностно-активное вещество, например полиэтоксифирированное касторовое масло, необязательно в количестве от 80 до 200 мг/г; и

анионное поверхностно-активное вещество, например додецилсульфат натрия, в количестве от 15 до 50 мг/г.

Если ядро является коллоидом, то активный ингредиент может быть растворен в непрерывной фазе коллоида.

В соответствии с настоящим изобретением может быть необходимо, чтобы ядро содержало дисперсную фазу, при этом ядро может иметь одну фазу, которая представляет собой, например, образую-

щую гидрогель полимерную матрицу, при этом матрица содержит активный ингредиент, растворенный в ней. Например, активным ингредиентом может быть гидралазин.

Объем настоящего изобретения охватывает составы, в которых ядро представляет собой коллоид, имеющий дисперсную фазу и непрерывную фазу (фазу матрицы), при этом коллоид дополнительно включает в себя диспергированные частицы фармацевтически активного ингредиента, например микро-частицы или наночастицы. Где-либо в настоящем описании дисперсная фаза и непрерывная фаза могут быть описаны иным образом.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению и/или ядро могут иметь форму минигранулы. Ядро может представлять собой минигранулу и первое покрытие, а также, где это применимо, второе покрытие в соединении с ядром образуют минигранулу. Однако может быть возможным, что ядро представляет собой минигранулу, а состав не является минигранулой. Состав может дополнительно содержать множество минигранул.

Следовательно, настоящее изобретение охватывает минигранулу с признаками фармацевтических составов, раскрываемых в настоящем документе.

Состав или минигранула могут иметь наибольший размер в поперечном сечении ядра приблизительно от 0,01 мм приблизительно до 5 мм, например от 1 до 5 мм, как в случае от 1 до 3 мм или от 1 до 2 мм. Минигранула может быть сфероидальной. Сфероидальные минигранулы могут иметь аспектное отношение не более 1,5, например от 1,1 до 1,5.

Согласно вариантам осуществления фармацевтический состав не содержит антиген, выбранный из инактивированных и аттенуированных микроорганизмов.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может быть предназначен для перорального введения. Состав может быть составлен в единичную дозированную форму для перорального введения, содержащую от 0,1 до 1000 мг, необязательно от 1 до 500 мг, например от 10 до 300 мг или от 25 до 250 мг, предпочтительно приблизительно 25 мг, 35 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг или приблизительно 250 мг фармацевтически активного ингредиента. Предпочтительно состав составлен в единичную дозированную форму из множества минигранул, выбранную из мягких или твердых гелевых капсул, желатиновых капсул, капсул из HPMS, прессованных таблеток или саше. Минигранулы могут быть такими, как описано где-либо еще в настоящем документе.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к составу, описанному в настоящем документе, предназначенному для использования в качестве лекарственного средства. Активный ингредиент может представлять собой иммуносупрессант, например циклоспорин А; состав может содержать, по меньшей мере, один дополнительный активный ингредиент, например по меньшей мере один дополнительный иммуносупрессант. В частности, настоящим документом предусмотрен состав, в котором активный ингредиент представляет собой иммуносупрессант, предназначенный для лечения, например профилактики, состояния желудочно-кишечного тракта. Состав может предназначаться для лечения воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни "трансплантат против хозяина", болезни "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерита, дуоденита, еунита, илеита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, псевдомембранозного колита, дивертикулеза, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, эндометриоза, колоректальной карциномы и аденокарциномы.

Согласно вариантам осуществления, в которых фармацевтический состав не содержит второе покрытие, указанный состав может предназначаться для лечения состояний, которые затрагивают тонкий кишечник. Такие составы могут быть пригодны для лечения состояний, выбранных из целиакии, GVHD или болезни Крона.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу введения субъекту фармацевтически активного ингредиента, включающему в себя пероральное введение субъекту состава, описанного в настоящем документе. Способ может быть осуществлен для лечения, например профилактики, заболевания. Субъект может представлять собой млекопитающее, в частности человека. Также предусмотрен способ лечения состояния желудочно-кишечного тракта у нуждающегося в этом субъекта, предпочтительно человека, включающий в себя пероральное введение млекопитающему терапевтически эффективного количества состава, описанного в настоящем документе, где фармацевтически активный ингредиент представляет собой потенциально эффективный ингредиент в указанном способе. Например, состояние может представлять собой воспаление и активный ингредиент является иммуносупрессантом, например циклоспорином А. Состояния желудочно-кишечного тракта, которые могут подвергаться лечению или профилактике, включают в себя состояния, раскрытые в настоящем документе.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к использованию состава, описанного в настоящем документе, для применения в производстве лекарственного средства для лечения, например профилактики, состояния желудочно-кишечного тракта. Состояния желудочно-кишечного тракта включают в себя состояния, раскрытые в настоящем документе.

Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, заболевания "трансплантат против хозяина", заболевания "трансплантат против хозяина"

желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерита, дуоденита, еюнита, илеита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, псевдомембранозного колита, дивертикулеза, дивертикулита, эндометриоза, колоректальной карциномы и аденокарциномы, причем способ включает в себя введение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения состояний, которые затрагивают тонкий кишечник, причем способ включает в себя введение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, который не содержит второе покрытие. Состояния, которые затрагивают тонкий кишечник, могут быть выбраны из целиакии, GVHD или болезни Крона.

Аспект настоящего изобретения относится к способу получения фармацевтического состава, при этом способ предусматривает стадию покрытия ядра покрытием, содержащим НРМС, при этом увеличение массы за счет покрытия составляет от 0,5 до 20% массы фармацевтического состава. Ядро может содержать фармацевтически активный ингредиент и может представлять собой ядро, описанное в настоящем описании.

Способ согласно непосредственно предшествующему абзацу может дополнительно предусматривать получение ядра, при этом получение ядра предусматривает стадии смешивания неводной фазы с водной фазой с образованием твердого коллоида, при этом по меньшей мере одна из водной фазы или неводной фазы содержит фармацевтически активный ингредиент, при этом

(a) неводная фаза содержит поверхностно-активное вещество; и

(b) водная фаза содержит образующий гидрогель полимер;

а затем индукции или обеспечения затвердевания эмульсии.

Настоящее изобретение относится к способу получения более чем одной партии множества твердых единичных дозированных форм, содержащих ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит активный ингредиент и образующую гидрогель полимерную матрицу, первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, а второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, кроме того, при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем каждую из более чем одной партии графиком процента высвобождения активного ингредиента в зависимости от времени с разницей менее 5 единиц процента высвобождения в любой момент времени на графике, при этом способ предусматривает составление партии ядер, покрытие ядер первым покрытием в количестве, обеспечивающем увеличение массы за счет покрытия от 0,5 до 20%, и покрытие ядра вторым покрытием с обеспечением одной или нескольких партий.

Согласно вариантам осуществления покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем увеличение массы от 8 до 12% или какое-либо другое увеличение массы, упомянутое в настоящем документе.

Способ минимизации вариативности между партиями в профиле растворения множества твердых единичных дозированных форм из двух или более партий предусматривает составление двух или более партий множества твердых единичных дозированных форм и покрытие твердых единичных дозированных форм каждой партии покрытием, содержащем гидроксипропилметилцеллюлозу, при этом увеличение массы за счет покрытия составляет от 0,5 до 20%.

Если в настоящем описании упоминается множество партий, например две или более партий, то число партий может составлять по меньшей мере 100, необязательно по меньшей мере 1000.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предотвращения системных побочных эффектов циклоспорина, при этом способ предусматривает обеспечение композиции, содержащей циклоспорин и покрытие, присутствующее в количестве, соответствующем увеличению массы от 0,5 до 20% за счет гидроксипропилметилцеллюлозы. Способ может быть использован в лечении состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника, заболевания раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни "трансплантат против хозяина", желудочно-кишечной болезни "трансплантат против хозяина", гастроэнтерита, дуоденита, еюнита, илеита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, псевдомембранозного колита, дивертикулеза, дивертикулита, эндометриоза, колоректальной карциномы и аденокарциномы.

Покрытие согласно настоящему изобретению повышает скорость и/или степень высвобождения активного ингредиента из состава по сравнению с соответствующим составом без покрытия. Предполагают, что составы согласно настоящему изобретению, таким образом, обеспечивают высокие концентрации активного ингредиента *in vivo* после перорального введения, что может улучшать пероральную биодоступность активного ингредиента, повышая тем самым терапевтическую пользу активного ингредиента. Улучшенная биодоступность также может обеспечивать более низкую дозу активного ингредиента, подлежащего введению, и тем самым снижать размер единичной дозированной формы или уменьшать число единичных дозированных форм, вводимых больному (например, путем уменьшения необходимого числа и/или размера капсул). Следовательно, настоящее изобретение относится к применению состава согласно настоящему изобретению для повышения биодоступности активного ингредиента. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу повышения пероральной биодоступности активного средства, при этом способ предусматривает введение больному состава согласно настоящему изобретению.

Составы согласно настоящему изобретению, которые высвобождают активный ингредиент в же-

лудке и/или в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, в тонком кишечнике), могут быть особенно полезны для улучшения биодоступности. Следовательно, предпочтительными являются составы согласно настоящему изобретению, которые высвобождают высокие количества активного ингредиента на протяжении первых 2-4 ч теста на растворимость, раскрываемого в настоящем документе. Предпочтительно такими составами могут быть раскрываемые в настоящем документе составы, содержащие первое покрытие (например, растворимый в воде эфир целлюлозы), но без второго покрытия.

Для некоторых активных ингредиентов может быть желательным ограничение или отсрочка высвобождения активного ингредиента из состава, пока состав не пройдет через желудок и верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Составы согласно настоящему изобретению, содержащие второе покрытие, могут быть особенно приемлемыми для таких применений. Второе покрытие действует с отсрочкой высвобождения из состава, тогда как присутствие покрытия согласно настоящему изобретению (например, НРМС) повышает количество высвобожденного активного ингредиента при высвобождении составом активного ингредиента в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Период отсрочки высвобождения активного ингредиента в результате присутствия второго покрытия может быть оптимизирован путем соответствующего подбора природы или количества используемого второго покрытия. Для данного материала второго покрытия более высокое увеличение массы покрытия, как правило, будет увеличивать период времени между введением состава и высвобождением активного ингредиента. Составы согласно настоящему изобретению, таким образом, могут быть использованы для обеспечения высоких уровней высвобождения активного средства через весьма специфические части желудочно-кишечного тракта с обеспечением, например, местного лечения больной ткани в желудочно-кишечном тракте. Такие составы отсроченного высвобождения могут быть особенно полезны, если активный ингредиент обладает нежелательными побочными эффектами, которые могут возникать при системной абсорбции в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

В настоящее описание посредством ссылки включены объекты прилагаемой формулы изобретения. Таким образом, настоящее описание следует читать вместе с формулой изобретения и признаки, упомянутые в формуле изобретения, применимы к объектам настоящего описания. Например, признак, описанный в заявляемом способе, применим также к продуктам, упомянутым в настоящем описании, если признак воплощается в продукте. Например, признак, упомянутый в отношении заявляемого продукта, применим также к соответствующим способам, являющимся объектами, предусмотренными в настоящем описании. Подобным образом, признак, упомянутый в настоящем описании в контексте способа, применим также к продуктам, упомянутым в настоящем описании, если признак воплощается в продукте. Кроме того, признак, упомянутый в настоящем описании в контексте продукта, применим также к соответствующим способам, являющимся объектами, предусмотренными в настоящем описании.

#### **Краткое описание графических материалов**

Варианты осуществления настоящего изобретения далее раскрыты со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

На фиг. 1 показано графическое представление процента содержания циклоспорина в растворе в зависимости от времени за 4 ч и представлены профили высвобождения минигранул примера 1 и примеров 2a-2c с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем высвобождения для ядра примера 1, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 2 показано графическое представление процента содержания циклоспорина в растворе в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примера 1 и примеров 2a-2c с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем высвобождения для ядра примера 1, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 3 показано графическое представление процента высвобождения циклоспорина в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примеров 5b-5d с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем высвобождения для ядра примера 5a, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 4 показано графическое представление процента высвобождения циклоспорина в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примера 1 и примеров 5f и 5g с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем высвобождения для ядра примера 5e, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 5 показано графическое представление процента высвобождения циклоспорина в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примеров 5i и 5j с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем высвобождения для ядра примера 5h, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 6 показано графическое представление процента высвобождения циклоспорина в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примеров 9b и 9c с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем

высвобождения для ядра примера 9а, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 7 представлен график, представляющий профили высвобождения фиг. 3 и 6 в одном графике.

На фиг. 8 показано графическое представление процента высвобождения месалазина в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примеров 12b и 12c с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, по сравнению с профилем высвобождения для ядра примера 12а, которое не имеет гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 9 показано графическое представление процента высвобождения гидралазина в зависимости от времени за 24 ч и представлены профили высвобождения минигранул примеров 14b, 14c и 14e, 14f с различными уровнями покрытия, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, и различными уровнями покрытия из Surelease/пектина по сравнению с профилями высвобождения минигранул примеров 14a и 14d, которые не имеют гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 10 показано графическое представление процента высвобождения цеlexоксига в зависимости от времени за 18 ч и представлены профили высвобождения минигранул примера 16 с покрытием, содержащим гидроксипропилметилцеллюлозу, и покрытием из Surelease по сравнению с профилем высвобождения минигранул, которые не имеют гидроксипропилметилцеллюлозного покрытия.

На фиг. 11 показано графическое представление процента высвобождения циклоспорина в зависимости от времени за 24 ч и представлено снижение вариативности профилей высвобождения разных партий минигранул с покрытием, содержащим гидроксипропилметилцеллюлозу, и вторым покрытием из Surelease/пектина.

На фиг. 12 представлено полученное сканирующим электронным микроскопом изображение поперечного сечения минигранулы согласно настоящему изобретению.

На фиг. 13 представлено увеличенное изображение части изображения на фиг. 12, показывающее отдельные слои покрытий.

#### **Подробное описание настоящего изобретения**

Термин "лечение" и методы лечения, охваченные настоящим изобретением, включают в себя следующее и их сочетания:

(1) снижение риска или ингибирование, например отсрочка, инициации и/или прогрессии состояния, нарушения или заболевания;

(2) профилактика, например снижение риска или отсрочка возникновения клинических симптомов, состояния, нарушения или заболевания, развивающегося у пациента (например, человека или животного), который может страдать от или быть предрасположен к состоянию, нарушению или заболеванию, но еще не испытывает или не демонстрирует клинические или субклинические симптомы состояния, нарушения или заболевания;

(3) ингибирование состояния, нарушения или заболевания (например, остановка, снижение или отсрочка развития заболевания, или его рецидива в случае поддерживающего лечения, или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома); и/или

(4) облегчение состояния (например, вызывание регрессии состояния, нарушения или заболевания или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов).

Если состав согласно настоящему изобретению используется для лечения пациента, то лечение предусматривает любой из пунктов или несколько из следующих:

- сохранение здоровья пациента;
- восстановление или улучшение здоровья пациента; и
- отсрочка прогрессии нарушения.

Польза для пациента, подвергающегося лечению, может быть как статистически значимой, так и, по меньшей мере, ощутимой для пациента или для лечащего врача. Следует понимать, что лекарственное средство необязательно дает клинический эффект у каждого пациента, которому его вводят, и этот параграф следует понимать соответственно. Составы и способы, описанные в настоящем документе, находят себе применение для лечения и/или профилактики заболевания.

Виды лечения могут включать в себя поддерживающую терапию пациентов, которые страдают от нарушения и чье состояние впоследствии улучшается, например, в результате лечения. Такие пациенты могут страдать от симптоматического нарушения или не иметь его. Поддерживающая терапия имеет целью остановку, снижение или отсрочку (повторного) возникновения или прогрессии нарушения.

Термин "эффективное количество" означает количество, достаточное для достижения желаемого лечения, например, вызывающего желаемый терапевтический или профилактический ответ. Терапевтический или профилактический ответ может представлять собой любой ответ, который получатель (например, клиницист) распознает в качестве эффективного ответа на лечение. Также в компетенцию специалиста в данной области техники входит определение подходящей длительности лечения, подходящих доз и любых потенциальных сочетаний видов лечения на основании оценки терапевтического или профилактического ответа.

Каждый из терминов "сухой" и "высушенный" в применении к составу в соответствии с настоящим раскрытием может относиться к составам, содержащим менее 5% свободной воды по массе, например

менее 1% свободной воды по массе. Главным образом, однако, термины "сухой" и "высушенный" в применении к составам в соответствии с настоящим раскрытием означают, что гидрогель, присутствующий в исходном отвержденном составе, высушен в достаточной степени для формирования жесткого состава. Если упоминается твердый коллоид, то это также относится к высушенному коллоиду в соответствии с определением в настоящем документе.

Ингредиенты и вспомогательные средства описанных составов являются приемлемыми для намеченного использования. Например, фармацевтические составы содержат фармацевтически приемлемые ингредиенты.

Если не указано иное, ингредиенты, компоненты, вспомогательные средства и т.д. состава согласно настоящему изобретению приемлемы для одного или нескольких намеченных использований, обсуждаемых где-либо в настоящем документе.

Во избежание разночтений настоящим заявляется, что информация, раскрытая ранее в настоящем описании под заголовком "Предшествующий уровень техники настоящего изобретения", соответствует настоящему изобретению и должна рассматриваться как часть раскрытия настоящего изобретения.

По всему описанию и формуле изобретения настоящего раскрытия слова "содержать" и "включать", а также их вариации означают "включающий в себя без ограничения" и они не предназначены исключать (и не исключают) другие фрагменты, добавки, компоненты, целые числа или стадии. По всему описанию и формуле изобретения настоящего раскрытия форма единственного числа предусматривает множественное число, если контекст не требует иного. В частности, при использовании формы единственного числа предполагается, что настоящее описание следует рассматривать как охватывающее как единственное число, так и множественное число, если контекст не требует иного.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в сочетании с конкретными аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения, следует понимать как применимые к любым другим аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в настоящем документе, если они не являются несовместимыми с ними. Все признаки, раскрытые в настоящем описании (в том числе в любых пунктах прилагаемой формулы изобретения, реферате и графических материалах) и/или все стадии любого раскрытого способа или процесса, таким образом, могут быть объединены в любой комбинации за исключением комбинаций, в которых, по меньшей мере, некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничивается подробностями любых вышеупомянутых вариантов осуществления. Настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем описании (в том числе в любых пунктах прилагаемой формулы изобретения, реферате и графических материалах), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого раскрытого способа или процесса.

Внимание читателя направляется на все статьи и документы, которые подаются одновременно с настоящим описанием или до настоящего описания по отношению к настоящей заявке и которые открыты для публичного рассмотрения с настоящим описанием, и содержание всех таких статей и документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### Профиль растворимости.

Упоминание "двустадийного теста на растворимость с использованием аппарата II со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре 37°C; при этом в течение первых 2 ч теста на растворимость среда растворения представляет собой 750 мл 0,1 н HCl, а для остальной части теста на растворимость 250 мл 0,2 М трехзамещенного фосфата натрия, содержащего 2% SDS, добавляют в среду растворения, pH которой затем регулируют до 6,8" относится к *in vitro* тесту, выполняемому согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и с соответствующей средой растворения при температуре 37±5°C. В начале теста (t=0) образец помещают в среду растворения. Через 2 ч отбирают аликвоту среды для последующего анализа и сразу же начинают (предпочтительно в течение 5 мин) вторую стадию теста на растворимость. На второй стадии 250 мл 0,2 М трехзамещенного фосфата натрия, содержащего 2% додецилсульфата натрия (SDS), добавляют в среду растворения и pH регулируют до 6,8±0,05 с использованием 2 н NaOH или 2 н HCl при необходимости. Образцы среды растворения отбирают в моменты времени в ходе второй стадии теста, например, через 4, 6, 12 и 24 ч после начала теста (т.е. от t=0 в начале первой стадии). Образцы анализируют на предмет активного ингредиента, растворенного в среде. Термин "% высвобождаемого" представляет собой количество активного ингредиента (например, циклоспорина) в растворе в соответствующей среде растворения в конкретный момент времени относительно количества активного ингредиента в композиции в начале теста. Концентрация активного ингредиента в образце может быть измерена с использованием стандартных методов, таких как обращенно-фазовая HPLC, как показано в примерах. Упоминание "двустадийного теста на растворимость" относится к данному способу тестирования.

#### Состав.

Состав содержит матрицу и фармацевтически активный ингредиент. Матрица может быть состав-

лена с образующим гидрогель полимером и может содержать дополнительный вспомогательное(ые) средство(а) в полимере. Активный ингредиент содержится в матрице. Активный ингредиент может находиться в растворе, или в суспензии, или в их комбинации, однако настоящее изобретение не ограничивается составами, включающими в себя раствор или суспензию активного ингредиента, и предусматривает, например, активные ингредиенты, инкапсулированные в липосомах или циклодекстрине. Матрица может содержать включения, в которых содержится активный ингредиент, например включения могут содержать гидрофобную среду, в которой активный ингредиент растворен или суспендирован. Активный ингредиент поэтому может быть непосредственно растворен или суспендирован в матрице, или он может быть растворен или суспендирован опосредованно в матрице путем включений, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован.

Состав поэтому содержит образующий матрицу полимер, в частности образующий гидрогель полимер. Матрица состава может представлять собой или может содержать полимерную матрицу, включающую в себя полимер, выбранный из проницаемого для воды полимера, набухающего в воде полимера и биоразрушаемого полимера. В частности, матрица представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, описанный более подробно ниже.

Модифицированное высвобождение активного ингредиента из состава может быть достигнуто благодаря свойствам материала матрицы. Например, матрица может представлять собой проницаемый или разрушаемый полимер, в котором содержится активный ингредиент, например растворяется или суспендируется, и после перорального введения матрица постепенно растворяется или разрушается, тем самым высвобождая активный ингредиент из матрицы. Разрушение может быть достигнуто путем биоразрушения биоразрушаемой полимерной матрицы. Если матрица является проницаемой, то вода проникает в матрицу, обеспечивая диффузию лекарственного средства из матрицы. Матрица, образованная образующим гидрогель полимером поэтому может включать в себя полимер модифицированного высвобождения. В качестве таких полимеров модифицированного высвобождения могут быть упомянуты производные целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлоза, полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, полиэтиленгликолевые блок-сополимеры, сложные полиортоэфир, полиангидриды, сложные эфиры полиангидрида, имиды полиангидрида, полиамиды и полифосфазины.

Покрытие из растворимого в воде эфира целлюлозы.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, которые имеют покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы. Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, которые имеют полимерное покрытие, в котором полимер представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы. Растворимый в воде эфир целлюлозы может быть, например, выбран из метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Предпочтительно материал первого покрытия (т.е. внутреннего покрытия) отличается от такового второго покрытия композиции. Например, если первое покрытие представляет собой или содержит растворимый в воде сложный эфир эфира целлюлозы, то основной(ые) компонент(ы) (например, более 50%) второго покрытия представляет(ют) собой или содержит(ат) полимер, отличный от такового первого покрытия. Следовательно, первое и второе покрытия предпочтительно обеспечивают два слоя материала в виде части композиции. Следует понимать, что если второе покрытие содержит смесь компонентов, незначительные компоненты внешнего второго покрытия могут быть такими же, как и материал первого покрытия. В качестве примера, если первое покрытие представляет собой или содержит НРМС, а второе покрытие содержит этилцеллюлозу, то этилцеллюлоза необязательно может дополнительно содержать незначительное количество (например, менее 50, 40, 30 или 20%) материала первого покрытия, НРМС в данном примере. Согласно таким вариантам осуществления внутреннее покрытие и второе покрытие считаются разными.

Растворимым в воде эфиром целлюлозы может быть растворимый в воде эфир целлюлозы, выбранный из

алкилцеллюлозы, например метилцеллюлозы, этилметилцеллюлозы;

гидроксиалкилцеллюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы (доступной как Cellosize™ и Natrosol™), гидроксипропилцеллюлозы (доступная как Klucel™) или гидроксиметилцеллюлозы;

гидроксиалкилалкилцеллюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозы (НЕМС), гидроксипропилметилцеллюлозы (доступной как Methocel™, Pharmacoat™, Benecel™) или этилгидроксипропилцеллюлозы (ЕНЕС); и

карбоксиалкилцеллюлозы, например карбоксиметилцеллюлозы (СМС).

Предпочтительно растворимый в воде эфир целлюлозы, например, может быть выбран из метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Растворимым в воде эфиром целлюлозы может быть полимер с низкой вязкостью, который приемлем для применения в качестве пленки или покрытия для состава. Вязкость полимера может составлять приблизительно от 2 мПа·с приблизительно до 60 мПа·с, например приблизительно от 2 мПа·с прибли-



тельно до 20 мПа·с, приблизительно от 2 мПа·с приблизительно до 8 мПа·с, более предпочтительно приблизительно от 4 мПа·с приблизительно до 10 мПа·с, например приблизительно от 4 мПа·с приблизительно до 6 мПа·с. В качестве альтернативы вязкость полимера может выходить за пределы какого-либо или всех из упомянутых диапазонов, например может быть выше 20 мПа·с. В качестве альтернативы вязкость полимера может выходить за пределы какого-либо или всех из упомянутых диапазонов, например может быть выше 20 мПа·с. Вязкость полимера может быть определена путем измерения вязкости 2% раствора полимера в воде при 20°C с использованием вискозиметра Ubbelode с использованием стандартных способов ASTM (D1347 и D2363).

Растворимым в воде эфиром целлюлозы может быть растворимая в воде гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС или гипромеллоза). НРМС получают путем модификации целлюлозы с замещением гидроксигрупп метокси- и гидроксипропильными группами. Каждое ангидроглюкозное звено в целлюлозной цепи имеет три гидроксильные группы. Количество заместительных групп в ангидроглюкозных звеньях может быть выражено как степень замещения. Если замещены все три гидроксильные группы в каждом звене, то степень замещения составляет 3. Число заместительных групп на кольце определяет свойства НРМС. Степень замещения также может быть выражена как мас.% присутствующих метокси и гидроксипропильных групп. Предпочтительно НРМС имеет приблизительно от 19% приблизительно до 30% метокси замещения и приблизительно от 7% приблизительно до 12% гидроксипропильного замещения. В частности, НРМС имеет от 25 до 30% метокси замещения и от 7 до 12% гидроксипропильного замещения. Предпочтительно НРМС является НРМС с низкой вязкостью, которая приемлема для применения в качестве пленки или покрытия для состава. Вязкость НРМС предпочтительно составляет приблизительно от 2 до 60 мПа·с, например приблизительно от 2 мПа·с приблизительно до 20 мПа·с, более предпочтительно вязкость составляет приблизительно от 4 мПа·с приблизительно до 10 мПа·с. Вязкость НРМС определяют путем измерения вязкости 2% раствора НРМС в воде при 20°C с использованием вискозиметра Ubbelode с помощью стандартных способов ASTM (D1347 и D2363). Такая НРМС доступна, например, как Methocel™, например как Methocel™ Е, в том числе Methocel™ Е5.

Если первое покрытие представляет собой или содержит растворимое в воде производное эфира целлюлозы, то производным, например, может быть растворимый в воде сложный эфир эфира целлюлозы. Растворимые в воде сложные эфиры эфиров целлюлозы хорошо известны и могут включать в себя сложные эфиры эфира целлюлозы, образованные с одним или несколькими приемлемыми ацилирующими средствами. Средствами ацилирования могут быть, например, приемлемые кислоты, или ангидриды кислот, или ацилгалоиды. Следовательно, сложный эфир эфира целлюлозы может содержать один сложноэфирный фрагмент или два или более сложноэфирных фрагмента с получением смешанного сложного эфира. Примерами растворимых в воде сложных эфиров целлюлозы могут быть растворимые в воде фталат, ацетат, сукцинат, пропионат или бутират сложных эфиров эфира целлюлозы (например, НРМС). Предпочтительно растворимым в воде сложным эфиром эфира целлюлозы является растворимый в воде фталат, ацетат-сукцинат, пропионат, ацетат-пропионат или ацетат-бутират сложного эфира целлюлозы (например, НРМС).

Согласно одному варианту осуществления растворимый в воде сложный эфир эфира целлюлозы может представлять собой или может содержать растворимый в воде сложный эфир любого из растворимых в воде эфиров целлюлозы, описанных выше в отношении внутреннего покрытия.

Конкретными растворимыми в воде сложными эфирами эфиров целлюлозы являются растворимые в воде сложные эфиры НРМС. Сложные эфиры НРМС, которые растворимы в воде при pH более 5,5, могут представлять собой или могут содержать

гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (НРМСР); или

гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (НРМСАС), в которых присутствие ионизируемых карбоксильных групп обеспечивает растворимость полимера при высоком pH (>5,5 для сорта LF и >6,8 для сорта HF). Данные полимеры коммерчески доступны от Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.

Содержащее эфир целлюлозы покрытие может содержать ли может представлять собой гипромеллозу, например, оно может быть выполнено из смеси гипромеллозы, диоксида титана и полиэтиленгликоля; покрытие может содержать по меньшей мере 20 мас.% гипромеллозы и необязательно по меньшей мере 50 мас.% или по меньшей мере 75 мас.% гипромеллозы, например по меньшей мере 80 мас.% или по меньшей мере 85 или 90 мас.% гипромеллозы. Материал покрытия, используемый для образования покрытия поэтому может содержать процентное отношение по сухой массе гипромеллозы, упомянутое в предыдущем предложении.

Если для покрытия желательно применение смеси гипромеллозы, диоксида титана и полиэтиленгликоля, то коммерчески доступны продукты, соответствующие таким смесям, в том числе Opadry White, продукт продаваемый компанией Colorcon. В более широком смысле могут быть упомянуты различные продукты, продаваемые под товарным знаком Opadry и Opadry II. Следующие неограничивающие примеры включают в себя Opadry YS-1-7706-G White, Opadry Yellow 03B92357, Opadry Blue 03B90842. Данные составы доступны в виде составов сухого пленочного покрытия, которые могут быть растворены в воде непосредственно перед применением. Составы Opadry и Opadry II содержат образующий целлюлозо-

ную пленку полимер (например, НРМС и/или НРС) и могут содержать полидекстрозу, мальтодекстрин, пластификатор (например, триацетин, полиэтиленгликоль), полисорбат 80, краситель (например, диоксид титана, одно или несколько из красок или лаков) и/или другие приемлемые образующие пленку полимеры (например, сополимеры акрилата и метакрилата). Приемлемые составы OPADRY или OPADRY II могут содержать пластификатор и одно или несколько из мальтодекстрина и полидекстрозы (в том числе без ограничения а) триацетин и полидекстрозу, или мальтодекстрин, или лактозу, или б) полиэтиленгликоль и полидекстрозу или мальтодекстрин). Особенно предпочтительными коммерческими продуктами являются Opadry White (на основе НРМС/НРС) и Opadry II White (на основе PVA/PEG).

Содержащее эфир целлюлозы покрытие также может быть нанесено в виде простого раствора, включающего в себя воду и полимер первого покрытия. Например, если полимером является НРМС, например, такая как Methocel, то первое покрытие может быть нанесено на ядро в виде водных раствора или дисперсии НРМС. Необязательно раствор покрытия может включать в себя другие растворители, такие как спирт. В качестве альтернативы покрытие может быть нанесено в виде раствора или дисперсии с летучим органическим растворителем.

Предпочтительно покрытие, которое содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет покрытия от 0,5 до 40% (например, от 0,5 до 30%, от 0,5 до 20%, от 1 до 25%, от 1 до 15%, от 1 до 6%, от 1 до 4%, от 4 до 6%, от 6 до 10%, от 9 до 15% или от 12 до 15%) по массе на основе массы состава до нанесения покрытия.

Согласно другому варианту осуществления первое покрытие, которое содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет первого покрытия в диапазоне, выбранном из 9-30%, предпочтительно 9-20% или особенно предпочтительно от 10 до 15% по массе на основе массы состава до нанесения покрытия.

Предпочтительно покрытие, которое содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, обеспечивает толщину покрытия на составе приблизительно от 10 мкм приблизительно до 1 мм, например приблизительно от 10 мкм приблизительно до 500 мкм, приблизительно от 50 мкм приблизительно до 1 мм или приблизительно от 50 мкм приблизительно до 500 мкм. Толщина поэтому может составлять приблизительно от 100 мкм приблизительно до 1 мм, например от 100 мкм приблизительно до 750 мкм или приблизительно от 100 мкм приблизительно до 500 мкм. Толщина может составлять приблизительно от 250 мкм приблизительно до 1 мм, например приблизительно от 250 мкм приблизительно до 750 мкм или от 250 мкм приблизительно до 500 мкм. Толщина может составлять приблизительно от 500 мкм приблизительно до 1 мм, например приблизительно от 750 мкм приблизительно до 1 мм или приблизительно от 500 мкм приблизительно до 750 мкм. Толщина поэтому может составлять приблизительно от 10 мкм приблизительно до 100 мкм, например приблизительно от 10 мкм приблизительно до 50 мкм или приблизительно от 50 мкм приблизительно до 100 мкм.

Если первое покрытие содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, то эфир(ы) целлюлозы предпочтительно составляет(ют) по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 85 или 90% по массе сухой массы первого покрытия. В качестве альтернативы растворимый в воде эфир целлюлозы представляет собой первое покрытие.

Предпочтительно сушить состав согласно настоящему изобретению перед нанесением первого покрытия, которое содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, как описано более подробно ниже в отношении процесса покрытия.

Выяснили, что нанесение на ядро, включающее в себя фармацевтически активный ингредиент внутреннего покрытия, называемого в другом месте настоящей заявки подслоем (следовательно, подслоем и первое покрытие являются эквивалентами), которое содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, до нанесения покрытия отсроченного высвобождения обеспечивает неожиданные преимущества. Присутствие такого внутреннего покрытия, как обнаружили, усиливает свойства растворимости составов отсроченного высвобождения согласно настоящему изобретению. В частности, присутствие такого внутреннего покрытия, как обнаружили, повышает скорость высвобождения активного ингредиента из состава, а также повышает количество активного ингредиента, высвобождаемого в установленный период времени, по сравнению с составами, полученными без использования такого внутреннего покрытия. Эти результаты являются неожиданными, поскольку можно было бы предположить, что присутствие внутреннего покрытия дополнительно к внешнему покрытию отсроченного высвобождения действовало бы с отсрочиванием или подавлением высвобождения лекарственного средства из состава и на данное время было бы меньше высвобождаемого лекарственного средства, поскольку присутствует более толстое покрытие. Однако, как показано в примерах, вопреки этим ожиданиям и степень, и скорость высвобождения активного ингредиента повышаются по сравнению с составами без такого внутреннего покрытия. Следовательно, составы отсроченного высвобождения согласно настоящему изобретению, включающие в себя внутреннее покрытие, которое содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы, и покрытие отсроченного высвобождения снаружи внутреннего покрытия обеспечивают уникальный профиль растворения. Также обнаружили, что присутствие такого внутреннего покрытия снижает вариативность между партиями, особенно когда ядро имеет форму минигранулы. Внутреннее покрытие, которое содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы поэтому также может сни-

жать вариабельность у больного и между больными в результате более постоянного профиля растворения. Уникальные свойства покрытых внутренним покрытием составов согласно настоящему изобретению (особенно профиль растворения), как предполагают, вносит свой вклад в благоприятные фармакокинетические свойства составов согласно настоящему изобретению.

Следовательно, согласно варианту осуществления представлен состав, включающий в себя фармацевтически активный ингредиент, при этом состав дополнительно содержит первое покрытие и при этом первое покрытие представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы.

Состав может иметь второе покрытие, включающее в себя или представляющее собой полимер отсроченного высвобождения.

Следовательно, согласно варианту осуществления представлен состав, включающий в себя фармацевтически активный ингредиент, при этом состав дополнительно содержит первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия и при этом первое покрытие представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, а второе покрытие представляет собой или содержит покрытие отсроченного высвобождения, например представляет собой или содержит полимер отсроченного высвобождения.

Аспект настоящего изобретения относится к композиции множества минигранул, включающей в себя по меньшей мере две группы содержащих активный ингредиент минигранул, при этом представители по меньшей мере одной группы минигранул являются минигранулами, описанными в настоящем документе (т.е. составами согласно настоящему изобретению в форме минигранул). Следует понимать, что две группы являются разными. Такая композиция нескольких групп минигранул может содержать следующие две группы или может состоять из следующих:

первая группа, имеющая покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, но не имеющая внешнего покрытия, например, как описано в настоящем документе; и

вторая группа, имеющая первое покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, и второе покрытие, которое представляет собой или содержит покрытие отсроченного высвобождения, например, как описано в настоящем документе, например покрытие, которое представляет собой или содержит полимер отсроченного высвобождения.

Соответствующие минигранулы каждой группы композиции множества минигранул может содержать такой(такие) же активный(ые) ингредиент(ы), что и минигранулы какой-либо или всех других групп, или они могут содержать отличающий(ие)ся от других активный(ые) ингредиент(ы), например отличающуюся комбинацию. Таким образом, все минигранулы группы множества минигранул могут содержать одинаковый(ые) активный(ые) ингредиент(ы), например, все они могут содержать активный ингредиент, выбранный из иммунодепрессантов (например, циклоспорина), ингибиторов гидроксилазы (например, гидралазина) и противовоспалительных средств (например, месалазина). В более широком смысле все минигранулы группы множества минигранул могут содержать любой идентичный активный ингредиент, например, выбранный из описанных в настоящем документе.

Композиция множества групп может применяться в лечении нарушения желудочно-кишечного тракта, например, как описано в настоящем документе. Такой состав может применяться в лечении нарушения, поражающего несколько участков желудочно-кишечного тракта, например верхнего отдела кишечника и нижнего отдела кишечника, и может содержать активный ингредиент, выбранный из иммунодепрессантов (например, циклоспорина), ингибиторов гидроксилазы (например, гидралазина) и противовоспалительных средств (например, месалазина).

Минигранулы композиции множества групп в качестве праймера могут содержаться в гелевой капсуле или в саше.

Примером активного ингредиента состава в соответствии с настоящим раскрытием является циклоспорин А. Предпочтительно согласно варианту осуществления предыдущего абзаца первое покрытие (внутреннее покрытие) наносят на ядро, включающее в себя циклоспорин А. Согласно конкретному варианту осуществления ядро представляет собой или содержит фармацевтически активный ингредиент, например циклоспорин А, в полимерной матрице, в частности в растворимой в воде полимерной матрице. Еще более конкретно ядро содержит матрицу из образующего гидрогель полимера и циклоспорин А. Такие ядра более подробно описаны ниже. Циклоспорин А может быть заменен в этом примере гидралазином или месалазином.

Второе покрытие находится снаружи первого покрытия и может быть любым из покрытий отсроченного высвобождения, описанных в настоящем документе. В частности, второе покрытие представляет собой или содержит рН-независимое покрытие из полимера модифицированного высвобождения, описанное выше. Например, второе покрытие может представлять собой или может содержать растворимое в кишечнике покрытие или рН-независимое покрытие. Второе покрытие может содержать смесь полимеров, в том числе полимер, разрушаемый бактериальными или другими ферментами. Согласно конкретному варианту осуществления второе покрытие содержит этилцеллюлозу и необязательно растворимый в воде полисахарид, в частности, восприимчивый к разрушению кишечными бактериями, предпочтительно пектин. Следовательно, второе покрытие может содержать смесь Surelease и пектина, описанную выше. Второе покрытие может представлять собой или может содержать этилцеллюлозу (например,

Surelease™) и порообразователь, при этом порообразователь представляет собой растворимое в воде вспомогательное средство, которое действует с усилением проницаемости покрытия при помещении в водную среду, такую как находящаяся в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта. Приемлемые порообразователи включают в себя описанные выше. Согласно вариантам осуществления второе покрытие не содержит порообразователь; таким образом, второе покрытие может не содержать пектин.

Следовательно, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения представлен состав, включающий в себя

ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия,

при этом ядро содержит полимерную матрицу, в частности матрицу из образующего гидрогель полимера и фармацевтически активный ингредиент;

при этом первое покрытие представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу;

при этом второе покрытие представляет собой или содержит покрытие модифицированного высвобождения или покрытие отсроченного высвобождения, в частности pH-независимое покрытие модифицированного высвобождения;

при этом первое покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет первого покрытия в диапазоне, выбранном из

(i) от 8 до 12%, например приблизительно 10%;

(ii) от 4 до 6%, например приблизительно 5%; или

(iii) приблизительно от 6% приблизительно до 10%, например приблизительно 7%, приблизительно 7,5%, приблизительно 8%, приблизительно 8,5%, приблизительно 9% или приблизительно 9,5%, по массе на основе массы состава до нанесения первого покрытия,

при этом второе покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет второго покрытия, выбранному из

(a) от 10 до 12%, например приблизительно 11% или приблизительно 11,5%;

(b) от 16 до 18%, например приблизительно 17%; или

(c) приблизительно от 8% приблизительно до 12%, например приблизительно 8,5%, приблизительно 9%, приблизительно 9,5%, приблизительно 10%, приблизительно 10,5% или приблизительно 11%, по массе на основе массы состава до нанесения второго покрытия.

Первым и вторым покрытиями согласно варианту осуществления в непосредственно предшествующем абзаце предпочтительно являются любые из первого и второго покрытий, описанных выше или ниже. Следовательно, предполагают, что покрытия, описанные в данном разделе, при необходимости могут быть нанесены на любой из составов, описанных в настоящем документе, для обеспечения покрытия отсроченного высвобождения. Покрытия особенно применимы для обеспечения покрытия модифицированного высвобождения для ядер, включающих в себя полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент, описанный в настоящей заявке.

Присутствие внутреннего покрытия, описанного в настоящем описании, помимо прочего, увеличивает количество активного ингредиента, высвобождаемого из состава при растворении, по сравнению с составами без такого внутреннего покрытия. Следовательно, представлен состав отсроченного высвобождения, включающий в себя фармацевтически активный ингредиент, при этом состав содержит первое покрытие (внутреннее покрытие) и второе покрытие, описанные в настоящем документе; при этом первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем процент высвобождения активного ингредиента, который выше процента высвобождения активного ингредиента из соответствующего состава без первого покрытия за период времени от 8 до 18 ч, при измерении тестом на растворимость, описанным в настоящем документе. Например, покрытый внутренним покрытием состав обеспечивает более высокий процент высвобождения за период от 10 до 16 ч, предпочтительно от 10 до 14 ч и более конкретно за приблизительно 10 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 14 ч или приблизительно 16 ч в тесте на растворимость. Покрытый внутренним покрытием состав согласно настоящему изобретению, например, может обеспечивать высвобождение активного ингредиента более чем на 2% или выше, 5% или выше или 10% или выше на данный момент времени в ходе теста на растворимость по сравнению с тем же составом без внутреннего покрытия, например, на 2-15% больше активного ингредиента; изложенное в данном абзаце применимо, в частности, к циклоспину А.

Ядро с полимерной матрицей.

Состав согласно настоящему изобретению содержит ядро, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент и непрерывную фазу или матричную фазу для обеспечения механической прочности. Согласно вариантам осуществления фаза активного ингредиента представляет собой или содержит дисперсную фазу в непрерывной фазе или матрице. Непрерывная фаза или матричная фаза предпочтительно содержит растворимую в воде полимерную матрицу и, в частности, содержит матрицу из образующего гидрогель полимера. Ядро может содержать полимерную матрицу, при этом образующим матрицу полимером является образующий гидрогель полимер или его комбинация.

Активный ингредиент может присутствовать в виде дисперсной фазы в матрице из образующего гидрогель полимера (в непрерывной фазе или водной фазе) ядра. Дисперсная фаза может быть гидро-

фобной, в которой активный ингредиент согласно настоящему изобретению может быть гидрофобным, а может быть в качестве альтернативы гидрофильным. Например, дисперсная фаза может содержать липид и циклоспорин А или другой гидрофобный активный ингредиент. Ядра могут быть получены путем диспергирования фазы активного ингредиента в водной фазе с образованием коллоида, а затем обеспечения затвердевания (гелеобразования) состава, что тем самым иммобилизует активный ингредиент в матрице из образующего гидрогель полимера.

Ядро может иметь форму твердого коллоида, при этом коллоид включает в себя непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, а дисперсная фаза представляет собой или содержит фармацевтически активный ингредиент, например несколько фармацевтически активных ингредиентов. Дисперсная фаза может содержать среду, содержащую активный ингредиент, например содержащую его в виде раствора или суспензии. Среда может быть гидрофобной, а может содержать или может представлять собой раствор гидрофобного активного ингредиента или суспензию гидрофильного активного ингредиента. Дисперсная фаза в качестве примера может быть жидкой, полутвердой или твердой.

Ядро может обладать характеристиками высушенного коллоида, в котором активный ингредиент диспергирован в матрице из образующего гидрогель полимера. Таким образом, ядро может иметь форму высушенного коллоида, при этом коллоид включает в себя непрерывную фазу и дисперсную фазу, при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, а дисперсная фаза представляет собой или содержит фармацевтически активный ингредиент, например несколько фармацевтически активных ингредиентов. Дисперсная фаза может содержать среду, содержащую активный ингредиент, например содержащую его в виде раствора или суспензии. Среда может быть гидрофобной, а может содержать или может представлять собой раствор гидрофобного активного ингредиента или суспензию гидрофильного активного ингредиента. Дисперсная фаза в качестве примера может быть жидкой, полутвердой или твердой. Высушенный коллоид может быть высушенной эмульсией, т.е. ядро может обладать характеристиками высушенного коллоида.

Такие ядра, включающие в себя растворимый в воде полимер, в частности, образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу, включающую в себя циклоспорин А, описаны более подробно ниже.

Покрытия отсроченного высвобождения.

Настоящее изобретение относится к составам с покрытием, которое содержит или представляет собой образующий покрытие полимер, при этом образующим покрытие полимером является образующий гидрогель полимер; покрытием может быть первое покрытие, снаружи которого находится второе покрытие. Вторым покрытием может быть покрытие отсроченного высвобождения, хотя настоящее изобретение не требует, чтобы второе покрытие было покрытием отсроченного высвобождения. Второе покрытие может содержать или может представлять собой полимер отсроченного высвобождения.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения представлен фармацевтический состав, включающий в себя ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, при этом ядро содержит фармацевтически активный ингредиент, а первое покрытие содержит или представляет собой растворимый в воде эфир целлюлозы.

Первое покрытие может присутствовать в количестве, описанном в другом месте в настоящем описании.

Второе покрытие может присутствовать в количестве, описанном в другом месте в настоящем документе. Предпочтительно второе покрытие обеспечивает толщину покрытия на составе приблизительно от 10 мкм приблизительно до 1 мм, например приблизительно от 10 мкм приблизительно до 500 мкм, приблизительно от 50 мкм приблизительно до 1 мм или приблизительно от 50 мкм приблизительно до 500 мкм. Толщина поэтому может составлять приблизительно от 100 мкм приблизительно до 1 мм, например от 100 мкм приблизительно до 750 мкм или приблизительно от 100 мкм приблизительно до 500 мкм. Толщина может составлять приблизительно от 250 мкм приблизительно до 1 мм, например приблизительно от 250 мкм приблизительно до 750 мкм или от 250 мкм приблизительно до 500 мкм. Толщина может составлять приблизительно от 500 мкм приблизительно до 1 мм, например приблизительно от 750 мкм приблизительно до 1 мм или приблизительно от 500 мкм приблизительно до 750 мкм. Толщина поэтому может составлять приблизительно от 10 мкм приблизительно до 100 мкм, например приблизительно от 10 мкм приблизительно до 50 мкм или приблизительно от 50 мкм приблизительно до 100 мкм.

Ядро предпочтительно имеет форму минигранулы, например, описанной более подробно ниже, например форму твердого коллоида. Второе покрытие может представлять собой пленку, или оно может быть мембраной. Второе покрытие, например пленка или мембрана, может служить для отсрочивания высвобождения до тех пор, пока не будет пройден желудок; покрытие поэтому может быть растворимым в кишечнике покрытием. Покрытие отсроченного высвобождения может содержать одно или несколько веществ отсроченного высвобождения, предпочтительно полимерной природы (например, метакрилаты и т.п., полисахариды и т.п., как описано более подробно ниже), или комбинацию более чем одного такого вещества, необязательно включая другие вспомогательные средства, например пластификаторы.

Предпочтительные пластификаторы, если они используются, включают в себя гидрофильные пла-

стификаторы, например триэтилцитрат (ТЕС), который особенно предпочтителен при использовании семейства полимеров Eudragit® в качестве покрытий, как описано ниже. Другим предпочтительным пластификатором, описанным более подробно ниже в отношении покрытия с этилцеллюлозой, является дибутилсебацат (DBS). В качестве альтернативы или дополнения необязательно включенными вспомогательными средствами являются способствующие скольжению средства. Способствующее скольжению средство представляет собой вещество, которое добавляют в порошок или другую среду для улучшения его текучести. Типичным способствующим скольжению средством является тальк, который предпочтителен при использовании семейства полимеров Eudragit® в качестве покрытий.

Покрытие отсроченного высвобождения может быть нанесено, как описано ниже, и может варьировать по толщине и плотности. Количество покрытия определяют по дополнительной массе, добавленной (полученной за счет его) к сухому составу (например, к грануле), на который его наносят. Увеличение массы предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 50%, предпочтительно от 1 до 15% сухой массы гранулы, более предпочтительно в диапазоне от 3 до 10% или в диапазоне 5-12% или в диапазоне 8-12%.

Полимерный материал покрытия для покрытия отсроченного высвобождения может содержать сополимеры метакриловой кислоты, аммоний-метакрилатные сополимеры или их смеси. Сополимеры метакриловой кислоты, такие как, например, EUDRAGIT™ S и EUDRAGIT™ L (Evonik) являются особенно приемлемыми. Эти полимеры являются устойчивыми к действию желудочного сока и растворимыми в кишечнике полимерами. Полимерные пленки из них являются нерастворимыми в чистой воде и разбавленных кислотах. Они могут растворяться при более высоких значениях pH в зависимости от содержания в них карбоновой кислоты. EUDRAGIT™ S и EUDRAGIT™ L можно использовать как отдельные компоненты в полимерном покрытии или в комбинации в любом отношении. При использовании комбинации полимеров полимерный материал может проявлять растворимость при различных уровнях pH, например уровнях pH, при которых EUDRAGIT™ L и EUDRAGIT™ S растворимы по отдельности. В частности, покрытием может быть растворимое в кишечнике покрытие, включающее в себя один или нескольких сополимеров, описанных в данном абзаце. Конкретным материалом покрытия, который следует упомянуть, является Eudragit L 30 D-55.

Товарный знак "EUDRAGIT" используют далее для обозначения сополимеров метакриловой кислоты, в частности, продаваемых компанией Evonik под товарным знаком EUDRAGIT.

Покрытие отсроченного высвобождения, если присутствует, может содержать полимерный материал, включающий в себя основную часть (например, более 50% общего содержания полимерного покрытия) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого растворимого в воде полимера и необязательно незначительную часть (например, менее 50% общего содержания полимера) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого нерастворимого в воде полимера. В качестве альтернативы мембранное покрытие может содержать полимерный материал, включающий в себя основную часть (например, более 50% общего содержания полимера) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого нерастворимого в воде полимера и необязательно незначительную часть (например, менее 50% общего содержания полимера) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого растворимого в воде полимера.

Аммонийно-метакрилатные сополимеры, такие как, например, EUDRAGIT™ RS и EUDRAGIT™ RL (Evonik), являются приемлемыми для применения согласно настоящему изобретению. Такие полимеры нерастворимы в чистой воде, разбавленных кислотах, буферных растворах и/или пищеварительных соках при полном физиологическом диапазоне pH. Полимеры набухают в воде и в пищеварительных соках независимо от pH. В набухом состоянии они становятся проницаемыми для воды и растворенных активных средств. Проницаемость полимеров зависит от отношения этилакрилатных (EA), метилметакрилатных (MMA) и триметиламониоэтилметакрилатхлоридных (TAMC1) групп в полимере. Например, те полимеры, которые характеризуются отношениями EA:MMA:TAMC1 1:2:0,2 (EUDRAGIT™ RL), являются более проницаемыми, чем полимеры с отношениями 1:2:0,1 (EUDRAGIT™ RS). Полимеры EUDRAGIT™ RL являются нерастворимыми полимерами высокой проницаемости. Полимеры EUDRAGIT™ RS представляют собой нерастворимые пленки низкой проницаемости. pH-независимым полимером с контролируемой диффузией в этом семействе является RS 30 D, который представляет собой сополимер этилакрилата, метилметакрилата и низкого содержания сложного эфира метакриловой кислоты с группами четвертичного аммония, присутствующими в виде солей для обеспечения проницаемости полимера. RS 30 D доступен в виде водной дисперсии.

Аминометакрилатные сополимеры могут быть объединены в любом желаемом отношении, и отношение может быть модифицировано с модификацией скорости высвобождения лекарственного средства. Например, может быть использовано отношение EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL 90:10. В качестве альтернативы отношение EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL может составлять приблизительно от 100:0 приблизительно до 80:20, или приблизительно от 100:0 приблизительно до 90:10, или любое отношение между указанными. В таких составах менее проницаемый полимер EUDRAGIT™ RS, как правило, содержит большую часть полимерного материала с более растворимым RL, при растворении которого должны образовываться промежуточные, через которые растворенные вещества могут вступать в контакт с

ядром, что позволяет активному ингредиенту выходить контролируемым образом.

Аминометакрилатные сополимеры могут быть объединены с сополимерами метакриловой кислоты в полимерном материале для обеспечения желаемого отсрочивания высвобождения лекарственного средства, и/или порации покрытия, и/или воздействия на состав в покрытии с обеспечением выхода лекарственного средства, и/или растворения иммобилизации или растворимой в воде полимерной матрицы. Может быть использовано отношение аммонийно-метакрилатного сополимера (например, EUDRAGIT<sup>TM</sup> RS) к сополимеру метакриловой кислоты в диапазоне приблизительно от 99:1 приблизительно до 20:80. Два типа полимеров также могут быть объединены в одном и том же полимерном материале или представлены как отдельные покрытия, которые наносят на гранулы.

Eudragit<sup>TM</sup> FS 30 D представляет собой анионную на водной основе дисперсию акрилового полимера, состоящую из метакриловой кислоты, метилакрилата и метилметакрилата, и является чувствительным к pH. Этот полимер содержит меньше карбоксильных групп и, таким образом, растворяется при более высоком pH (>6,5). Преимущество такой системы заключается в том, что она может быть легко изготовлена в промышленном масштабе с приемлемым временем обработки с использованием традиционно применяемых методов наложением порошка и покрытия в псевдооживленном слое. Следующим примером является EUDRAGIT<sup>®</sup> L 30D-55, который представляет собой водную дисперсию анионных полимеров с метакриловой кислотой в качестве функциональной группы. Он доступен в виде 30% водной дисперсии.

Кроме полимеров EUDRAGIT<sup>TM</sup>, описанных выше, ряд других подобных сополимеров может быть использован для контроля высвобождения лекарственного средства. Они включают в себя сополимеры метакрилатного сложного эфира, такие как, например, ряды EUDRAGIT<sup>TM</sup> NE и EUDRAGIT<sup>TM</sup> NM. Дополнительную информацию по полимерам EUDRAGIT<sup>TM</sup> можно найти в "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems," in *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., New York, pg 109-114, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Некоторые производные гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) также демонстрируют зависимость от pH растворимость и могут быть использованы согласно настоящему изобретению для покрытия отсроченного высвобождения. В качестве примеров таких производных могут быть упомянуты сложные эфиры HPMC, например гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP), который быстро растворяется в верхних отделах кишечника, и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMCAS), в котором присутствующие ионизируемые карбоксильные группы обеспечивают растворимость полимера при высоком pH (>5,5 для сорта LF и >6,8 для сорта HF). Эти полимеры коммерчески доступны от компании Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Как и другие полимеры, описанные в настоящем документе как применимые для покрытий отсроченного высвобождения, HPMC и производные (например, сложные эфиры) могут быть объединены с другими полимерами, например EUDRAGIT RL-30 D.

Другие полимеры могут быть использованы для обеспечения покрытия, в частности растворимые в кишечнике или pH-зависимые полимеры. Такие полимеры могут включать в себя фталатные, бутиратные, сукцинатные и/или меллитатные группы. Такие полимеры включают в себя без ограничения целлюлозы ацетат фталат, целлюлозы ацетат сукцинат, целлюлозы гидрофталат, целлюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, крахмала ацетат фталат, амилозы ацетат фталат, поливинилацетат фталат и поливинилбутират фталат.

Покрытия отсроченного высвобождения из pH-независимого полимера.

Согласно конкретному варианту осуществления второе покрытие, если присутствует, представляет собой или содержит полимерное покрытие, которое является pH-независимым по своему профилю растворения и/или по своей способности высвобождать активный ингредиент, включенный в составы согласно настоящему изобретению. Покрытие отсроченного высвобождения из pH-независимого полимера содержит полимер отсроченного высвобождения, необязательно несколько полимеров отсроченного высвобождения и один или несколько других необязательных компонентов. Другие компоненты могут служить модуляторами свойств состава. Примеры уже приводились (например, Eudragit RS и RL).

Другим примером pH-независимого полимерного покрытия является покрытие, которое содержит или представляет собой этилцеллюлозу; следовательно, pH-независимое полимерное покрытие может содержать полимер отсроченного высвобождения, который представляет собой этилцеллюлозу. Следует понимать, что этилцеллюлозный состав для применения в покрытии дозированной формы может содержать кроме этилцеллюлозы и в случае жидкого состава жидкой среды один или несколько других компонентов. Другие компоненты могут служить модуляторами свойств состава, например стабильности, или физических свойств покрытия, таких как пластичность пленочного покрытия. Этилцеллюлоза может быть единственным полимером отсроченного высвобождения в таком составе. Количество этилцеллюлозы может составлять по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по массе сухой массы покрытия состава для применения в покрытии дозированной формы. Следовательно, этилцеллюлозное покрытие может включать в себя другие компоненты кроме этилцеллюлозы. Количество этилцеллюлозы может составлять по

меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по массе этилцеллюлозного покрытия. Следовательно, количество этилцеллюлозы может составлять по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по массе сухой массы второго покрытия. Предпочтительно этилцеллюлозное покрытие дополнительно содержит пластификатор, описанный ниже, для улучшения пластичности пленки и для улучшения свойств пленкообразования состава покрытия при нанесении покрытия.

Конкретным составом этилцеллюлозного покрытия, который может быть нанесен на первое покрытие, является дисперсия этилцеллюлозы с размером частиц в субмикронном микронном диапазоне, например, размером приблизительно от 0,1 до 10 мкм, гомогенно суспендированных в воде с использованием эмульгатора, например олеата аммония. Этилцеллюлозная дисперсия необязательно и предпочтительно может содержать пластификатор. Предпочтительные пластификаторы включают в себя, например, дибутилсебагинат (DBS), диэтилфталат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин или триглицериды со средней длиной цепи. Количество пластификатора, присутствующего в составе покрытия, будет варьировать в зависимости от желаемых свойств покрытия. Как правило, пластификатор содержит от 1 до 50%, например приблизительно от 8% приблизительно до 50%, объединенной массы пластификатора и этилцеллюлозы. Такие этилцеллюлозные дисперсии, например, могут быть изготовлены согласно патенту США № 4502888, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Одна такая этилцеллюлозная дисперсия, приемлемая для применения согласно настоящему изобретению, доступна коммерчески и продается под товарным знаком Surelease® компанией Colorcon из West Point, Pa, США. В этом продаваемом продукте этилцеллюлозные частицы, например, смешивают с олеиновой кислотой и пластификатором, затем необязательно экструдуют и плавят. Расплавленную пластифицированную этилцеллюлозу затем непосредственно эмульгируют, например, в аммонизированной воде, необязательно в устройстве для смешивания с высоким усилием сдвига, например, под давлением. Олеат аммония может быть образован *in situ*, например, для стабилизации и образования дисперсии частиц пластифицированной этилцеллюлозы. Затем может быть добавлена дополнительная очищенная вода для достижения конечного содержания твердых веществ. См. также патент США № 4123403, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Товарный знак "Surelease®" используют ниже для обозначения покрытий из этилцеллюлозного материала, например дисперсии этилцеллюлозы с размером частиц в субмикронном микронном диапазоне, например размером приблизительно от 0,1 до 10 мкм, гомогенно суспендированных в воде с использованием эмульгатора, например олеата аммония. В частности, товарный знак "Surelease®" используется в настоящем документе для обозначения продукта, продаваемого компанией Colorcon под товарным знаком Surelease®.

Дисперсия Surelease® является примером комбинации образующего пленку полимера, пластификатора и стабилизаторов, которая может быть использована в качестве второго покрытия для регулирования скоростей высвобождения активного средства с воспроизводимыми профилями, которые являются относительно нечувствительными к pH. Основным способом высвобождения лекарственного средства является диффузия через мембрану дисперсии Surelease® и непосредственный контроль толщины пленки. Применение Surelease® является особенно предпочтительным и можно увеличить или снизить количество Surelease®, наносимой в качестве покрытия для модификации растворимости покрытого состава. Если иное не предусмотрено, термин "Surelease" может применяться к Surelease E-7-19020, E-7-19030, E-7-19040 или E-7-19050. Состав этилцеллюлозного покрытия, например Surelease E-7-19020, может включать этилцеллюлозу, смешанную с олеиновой кислотой и дибутилсебагинатом, затем экструдированную и расплавленную. Расплавленную пластифицированную этилцеллюлозу затем непосредственно эмульгируют в аммонизированной воде в устройстве для смешивания с высоким усилием сдвига под давлением. Олеат аммония может быть образован *in situ* для стабилизации и образования дисперсии частиц пластифицированной этилцеллюлозы. Затем может быть добавлена дополнительная очищенная вода до достижения конечного содержания твердых веществ. Состав этилцеллюлозного покрытия, например Surelease E-7-19030, может дополнительно содержать коллоидный безводный диоксид кремния, диспергированный в материале. Состав этилцеллюлозного покрытия, например Surelease E-7-19040, может содержать триглицериды со средней длиной цепи вместо дибутилсебагината, в частности, в составе, включающем в себя коллоидный безводный диоксид кремния и олеиновую кислоту. Состав этилцеллюлозного покрытия, например Surelease E-7-19050, может быть получен путем смешивания этилцеллюлозы с олеиновой кислотой перед плавлением и экструзией. Расплавленную пластифицированную этилцеллюлозу затем непосредственно эмульгируют в аммонизированной воде в устройстве для смешивания с высоким усилием сдвига под давлением. Олеат аммония образуется *in situ* для стабилизации и образования дисперсии частиц пластифицированной этилцеллюлозы. Однако составы, которые содержат триглицериды со средней длиной цепи, коллоидный безводный диоксид кремния и олеиновую кислоту, являются предпочтительными. Surelease E-7-19040 является особенно предпочтительной.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинаций этилцеллюлозы, например, со-



става Surelease, с другими компонентами покрытия, например альгинатом натрия, например альгинатом натрия, доступным под товарным знаком Nutraletic™.

В дополнение к полимерам EUDRAGIT™ и Surelease®, обсуждаемым выше, в случае совместимости может быть смешана любая комбинация полимеров покрытия, раскрытых в настоящем документе, для обеспечения дополнительных профилей отсроченного высвобождения.

Покрытие отсроченного высвобождения может дополнительно содержать по меньшей мере одно растворимое вспомогательное средство для повышения проницаемости полимерного материала. Такие растворимые вспомогательные средства также могут относиться к порообразователям или представлять собой таковые. Предпочтительно по меньшей мере одно растворимое вспомогательное средство или порообразователь выбран из растворимого полимера, поверхностно-активного вещества, соли щелочного металла, органической кислоты, сахара, полисахарида и сахарного спирта. Такие растворимые вспомогательные средства включают в себя без ограничения поливинилпирролидон, поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль, растворимую в воде гидроксипропилметилцеллюлозу, хлорид натрия, поверхностно-активные вещества, такие как, например, лаурилсульфат натрия и полисорбаты, органические кислоты, такие как, например, уксусная кислота, адипиновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, глютаровая кислота, яблочная кислота, янтарная кислота и винная кислота, сахара, такие как, например, декстроза, фруктоза, глюкоза, лактоза и сахароза, сахарные спирты, такие как, например, лактит, мальтит, маннит, сорбит и ксилит, ксантановая камедь, декстрины и мальтодекстрины, и полисахарид, восприимчивый к разрушению ферментом бактерий, обычно находящихся в толстой кишке, например полисахариды, включающие в себя хондроитин сульфат, пектин, декстран, гуарову камедь и амилазу, хитозан и т.д., а также производные любого из вышеупомянутых. Согласно некоторым вариантам осуществления поливинилпирролидон, маннит и/или полиэтиленгликоль могут быть использованы в качестве растворимых вспомогательных средств. По меньшей мере одно растворимое вспомогательное средство может быть использовано в количестве, варьирующем приблизительно от 0,1% приблизительно до 15% по массе от суммарной сухой массы полимерного покрытия, например приблизительно от 0,5% приблизительно до 10%, приблизительно от 0,5% приблизительно до 5%, приблизительно от 1% приблизительно до 3%, предпочтительно приблизительно 2% от суммарной сухой массы полимерного покрытия. Покрытие отсроченного высвобождения может не содержать НРМС.

Модификации скоростей высвобождения, такие как обеспечение отсрочивания или продления высвобождения, могут быть достигнуты любым числом способов. Механизмы могут быть зависимыми или независимыми от локального pH в кишечнике, а также могут зависеть от локальной ферментативной активности для достижения желаемого эффекта. Примеры составов модифицированного высвобождения известны в уровне техники и описаны, например, в патентах США № 3845770, 3916899, 3536809, 3598123, 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556 и 5733566, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Добавление к Surelease™ или другому pH-независимому полимерному веществу второго полимера (например, полисахарида, в частности гетерополисахарида), который является восприимчивым к разрушению ферментами бактерий толстой кишки (и необязательно или в качестве альтернативы ферментами поджелудочной железы или другими соответствующими ферментами), помогает обеспечить целевое высвобождение активного ингредиента в участке или участках желудочно-кишечного тракта, при этом второй полимер является разрушаемым. Изменением количества добавляемого второго полимера, присутствующего в покрытии, профиль растворения может быть оптимизирован с обеспечением необходимого высвобождения циклоспорины А из состава.

Согласно конкретным вариантам осуществления покрытие отсроченного высвобождения обеспечивает высвобождение активного средства по меньшей мере в толстой кишке. Следовательно, согласно одному варианту осуществления покрытие содержит комбинацию этилцеллюлозы (предпочтительно описанной выше и, в частности, составленной с эмульгатором, таким как, например, олеат аммония, и/или с пластификатором, таким как, например, дибутилсебацинат или триглицериды со средней длиной цепи) и полисахарида, восприимчивого к разрушению ферментами бактерий, обычно находящихся в толстой кишке. Такие полисахариды включают в себя хондроитин сульфат, пектин, декстран, гуарову камедь и амилазу, хитозан и т.д., а также производные любого из вышеупомянутых. Хитозан может быть использован в связи с получением специфического для толстой кишки профиля высвобождения; дополнительно или в качестве альтернативы также может использоваться пектин.

Применение полисахаридов самих по себе с целью покрытия отсроченного высвобождения имело ограниченный успех. Большинство из некрахмалистых полисахаридов имеют недостаток, заключающийся в отсутствии удовлетворительных пленкообразующих свойств. Также они имеют тенденцию набухать в желудочно-кишечном тракте и становиться пористыми, что ведет к раннему высвобождению лекарственного средства. Даже аморфная амилоза, которая устойчива к разрушению альфа-амилазой поджелудочной железы, но восприимчива к разрушению ферментами бактерий толстой кишки, имеет недостаток, заключающийся в набухании в водных средах, хотя это можно контролировать путем включения нерастворимого полимера, например этилцеллюлозы и/или акрилата, в амилозную пленку. Амилоза, однако,

не растворяется в воде, и, хотя нерастворимые в воде полисахариды не исключаются, применение растворимого в воде полисахарида (WSP), восприимчивого к разрушению бактериальными ферментами, особенно благоприятно при использовании в качестве покрытия согласно данному варианту осуществления настоящего изобретения. Особенно предпочтительным полисахаридом согласно данному варианту осуществления настоящего изобретения является пектин. Могут быть использованы различные виды пектина, в том числе пектин различных доступных сортов, т.е. с различными степенями метилирования (DM), т.е. процентного отношения карбонильных групп, эстерифицированных метанолом, например пектины с DM более 50%, известные как высокометоксилированные (HM) пектины, или низкометоксилированные (LM) пектины, или комбинация пектинов, включающая в себя HM пектин и LM пектин. Согласно данному варианту осуществления также возможно применение пектинов с различными степенями ацетилирования (DAc). Вместе DM и DAc или степень замещения известны как степень эстерификации (DE). Пектины с различными DE могут быть использованы согласно настоящему изобретению. В качестве альтернативы пектину согласно варианту осуществления настоящего изобретения может быть использован альгинат натрия в качестве полисахарида. Однако другие варианты осуществления могут удобно включать в себя амилозу и/или крахмал, который содержит амилозу. Могут быть использованы различные сорта крахмала, содержащего разные процентные отношения амилозы, в том числе, например, Nylon V (National Starch Food Innovation), который характеризуется процентным отношением амилозы 56%, или Nylon VII, который характеризуется процентным отношением амилозы 70%. Остальное в процентном отношении приходится на амилопектин. Полисахариды пектин, амилоза и альгинат натрия являются особенно предпочтительными для достижения доставки активного ингредиента в толстую кишку.

Выяснили, что растворимый в воде полисахарид, предпочтительно пектин, может действовать как образователь пор в покрытии, в ином случае представленном этилцеллюлозой (предпочтительно Surelease). Термин "поры" означает не подобные колодцу отверстия от поверхности до ядра состава, а скорее участки со слабым покрытием или с отсутствием покрытия, возникающие стохастически на покрытии и в покрытии согласно настоящему изобретению. Как упомянуто выше, образование пор также может быть достигнуто путем включения других растворимых вспомогательных средств в полимерное покрытие для усиления проницаемости полимерного материала.

Порообразователи были описаны выше в отношении Surelease (см., например, заявку на выдачу патента США № 2005/0220878).

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения покрытие отсроченного высвобождения содержит этилцеллюлозу, например Surelease™, и растворимый в воде полисахарид (WSP), при этом пропорция этилцеллюлозы (в частности, Surelease™) к WSP в идеале находится в диапазоне 90:10-99:1, предпочтительно 95:5-99:1, более предпочтительно 97:3-99:1, например приблизительно 98:2, от сухой массы покрытия.

Предпочтительно согласно данному варианту осуществления и другим вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, в которых этилцеллюлозу (Surelease) используют в качестве покрытия, увеличение массы состава за счет нанесения покрытия, включающего в себя этилцеллюлозу (например, Surelease™ и WSP), находится в диапазоне от 1 до 30% (например, от 3 до 25%, от 5 до 15%, от 8 до 14%, от 10 до 12%, от 12 до 18% или от 16 до 18%, предпочтительно увеличение массы составляет приблизительно 11%, приблизительно 11,5% или приблизительно 17%). Особенно предпочтительным является то, что при применении WSP согласно данному варианту осуществления WSP представляет собой пектин. В частности, благоприятные увеличения массы при использовании покрытий, включающих в себя этилцеллюлозу, например Surelease™, находятся в диапазоне 5-12%, 8-12%, 5-10%, предпочтительно приблизительно 8%, приблизительно 8,5%, приблизительно 9%, приблизительно 9,5%, приблизительно 10%, приблизительно 10,5%, приблизительно 11%, приблизительно 11,5% или приблизительно 12%.

Следовательно, согласно варианту осуществления второе покрытие содержит этилцеллюлозу и растворимый в воде полисахарид (в частности, пектин), при этом растворимый в воде полисахарид (WSP) присутствует в количестве от 0,1% приблизительно до 10% по массе от сухой массы второго покрытия. Предпочтительно WSP присутствует в количестве приблизительно от 0,5% приблизительно до 10%, например приблизительно от 0,5% приблизительно до 5%, приблизительно от 1% приблизительно до 3%, предпочтительно приблизительно 2% от суммарной сухой массы второго покрытия. Согласно данному варианту осуществления WSP предпочтительно представляет собой пектин. Согласно данному варианту осуществления второй состав предпочтительно дополнительно содержит пластификатор. Приемлемые пластификаторы включают в себя описанные выше в отношении Surelease™. Предпочтительно увеличение массы состава за счет нанесения второго покрытия согласно данному варианту осуществления находится в диапазоне от 1 до 30% (например, от 3 до 25%, от 5 до 15%, от 8 до 14%, от 10 до 12%, от 12 до 18% или от 16 до 18%, предпочтительно увеличение массы составляет приблизительно 11%, приблизительно 11,5% или приблизительно 17%).

Согласно варианту осуществления полимером отсроченного высвобождения является нерастворимый в воде эфир целлюлозы. Если второе покрытие содержит или представляет собой полимер отсро-

ченного высвобождения, то полимер отсроченного высвобождения может не быть таким же, как растворимый в воде эфир целлюлозы первого покрытия. Следовательно, второе покрытие может не быть таким же, как первое покрытие.

Внешний барьер или защитное покрытие.

Композиции составов, описанные в настоящем документе, могут содержать защитное покрытие снаружи второго покрытия. Защитное покрытие может помогать в защите второго покрытия от повреждения, происходящего, например, при составлении композиции в конечную дозированную форму или при обработке, транспортировке или хранении состава. Защитное покрытие предпочтительно наносят на внешнюю поверхность состава. Защитное покрытие может быть нанесено непосредственно на второе покрытие, так что защитное покрытие находится в контакте со вторым покрытием. Защитным покрытием предпочтительно является растворимое в воде покрытие, которое не оказывает негативного воздействия на высвобождение активного(ых) ингредиента(ов) из состава при применении. Предпочтительно защитное покрытие представляет собой или содержит растворимый в воде полимер. Защитное покрытие может содержать растворимый в воде целлюлозный или образующий PVA пленку полимер. Предпочтительно защитное покрытие может представлять собой или может содержать Opadry (на основе HPMC/HPC), Opadry II (на основе PVA/PEG) или привитые сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR), описанные в настоящем документе. Защитное покрытие может присутствовать в виде слоя приблизительно от 2 мкм приблизительно до 50 мкм. Предпочтительно защитное покрытие наносят с получением увеличения массы приблизительно от 0,5 приблизительно до 10% на основе массы состава до нанесения защитного покрытия.

Полимерная матрица непрерывной фазы (водной фазы).

В данном разделе настоящего описания, относящемся к полимерной матрице, приводятся количества составных частей в проценте по массе состава. В контексте данного раздела настоящего описания, имеется в виду процент по массе от сухой массы ядра, т.е. покрытие(ия) исключает(ют)ся.

Следует напомнить, что ядро может содержать матрицу или непрерывную фазу и необязательно, но не всегда, также дисперсную фазу или прерывную фазу. Предпочтительно непрерывная фаза ядра представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер. Образующим гидрогель полимером является полимер, способный образовывать гидрогель. Гидрогель может быть описан как твердый или полутвердый материал, который не является текучим в состоянии покоя, включает в себя сеть (матрицу) цепей гидрофильного полимера, которые охватывают объем водной жидкой среды.

Ядро может содержать образующий гидрогель полимер, выбранный из группы, состоящей из желатина; агара; агарозы; пектина; каррагинана; хитозана; альгината; крахмала; ксантановой камеди; аравийской камеди; гуаровой камеди; камеди плодов рожкового дерева; полиуретана; полиэфира полиуретана; целлюлозы; сложного эфира целлюлозы, целлюлозы ацетата, целлюлозы триацетата; сшитого поливинилового спирта; полимеров и сополимеров акриловой кислоты, гидроксиалкилакрилатов, гидроксиэтилакрилата, диэтиленгликоль моноакрилата, 2-гидроксипропилакрилата, 3-гидроксипропилакрилата; полимеров и сополимеров метакриловой кислоты, гидроксиэтилметакрилата, диэтиленгликоль монометакрилата, 2-гидроксипропилметакрилата, 3-гидроксипропилметакрилата, дипропиленгликоль монометакрилата; винилпирролидона; акриламидных полимеров и сополимеров, N-метилакриламида, N-пропилакриламида; метакриламидных полимеров и сополимеров, N-изопропилметакриламида, N-2-гидроксиэтилметакриламида и винилпирролидона, а также их комбинаций. Согласно конкретным вариантам осуществления предусматриваются двойные или тройные и т.д. комбинации любого из вышеупомянутых веществ.

Согласно следующему варианту осуществления образующий гидрогель полимер выбран из группы, состоящей из желатина, агара, полиэтиленгликоля, крахмала, казеина, хитозана, соевого белка, сафлорового белка, альгинатов, геллановой камеди, каррагинана, ксантановой камеди, фталатированного желатина, сукцинированного желатина, целлюлозафталатацетата, олеорезина, поливинилацетата, полимеризатов акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетатфталата, а также любого производного любого из вышеупомянутых или смеси одного или нескольких таких образующих гидрогель полимеров.

Образующий гидрогель полимер также может упоминаться как гидроколлоид, т.е. коллоидная система, в которой частицы коллоида диспергированы в воде, и количество доступной воды позволяет образование геля. Согласно вариантам осуществления предпочтительным является применение обратимых гидроколлоидов, предпочтительно термообратимых гидроколлоидов (например, агара, агарозы, желатина и т.п.), в противоположность необратимым (в одном состоянии) гидроколлоидам. Термообратимые гидроколлоиды могут находиться в состоянии геля и золя с чередованием состояний при добавлении или устранении тепла. Желатин, агар и агароза являются термообратимыми, регидратируемыми коллоидами и являются особенно предпочтительными. Также предусматриваются производные желатина, такие как, например, сукцинатированные или фталатированные желатины. Термообратимые гидроколлоиды, которые могут быть использованы согласно настоящему изобретению, либо отдельно, либо в комбинации, включают в себя полученные из природных источников, такие как, например, каррагинан (экстрагированный из морских водорослей), желатин (экстрагированный из бычьих, свиных, рыбных или растительных источников), агар (из морских водорослей), агароза (полисахарид, полученный из агара) и пектин

(экстрагированный из кожуры цитрусовых, яблока и других фруктов). Гидроколлоид неживотного происхождения может быть предпочтительным для некоторых применений, например для введения вегетарианцам или индивидуумам, не желающим употреблять животные продукты по религиозным убеждениям или по состоянию здоровья. В отношении применения каррагинана предлагается ссылка на заявку на выдачу патента США № 2006/0029660 A1 (Fonkwe et al.), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Образующий гидрогель полимер может содержать или может представлять собой комбинацию желатина с одним или несколькими другими термообратимыми гидроколлоидами, например с одним или несколькими другими только что перечисленными термообратимыми гидроколлоидами. Образующий гидрогель полимер может содержать или может представлять собой комбинацию желатина с агаром; необязательно может быть включен в комбинацию по меньшей мере один дополнительный термообратимый гидроколлоид, например только что упомянутый.

Термообратимые коллоиды обладают преимуществом по сравнению с другими образующими гидрогель полимерами. Загустевание или затвердевание термообратимых коллоидов происходит при охлаждении коллоида, например, в жидкой охлаждающей ванне или потоком воздуха. Загустевание других образующих гидрогель полимеров, которое контролируется химическим путем, может приводить к вытеканию содержимого состава в среду загустевания, поскольку процесс затвердевания может занять некоторое время. Вытекание содержимого состава может приводить к неточному количеству активного ингредиента в составе. Термообратимые коллоиды также известны как термообратимые гели, и поэтому предпочтительно, чтобы образователем гидрогеля был термообратимый загуститель.

Другим термином, который может быть применен к образователям гидрогеля, являющимся преимущественными, является "термотропный", при этом термотропный загуститель (который читатель будет считать предпочтительным в качестве образователя гидрогеля, используемого согласно настоящему изобретению) представляет собой загуститель, вызывающий загустевание при изменении температуры, и такие загустители способны к загустеванию быстрее, чем те, загустевание которых индуцируется химическим путем, например ионотропные загустители, загустевание которых индуцируется ионами, например хитозан. Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения поэтому образователем гидрогеля является термотропный гелеобразующий полимер или комбинация таких полимеров.

Для изготовления состава для получения ядра может требоваться, чтобы образующий гидрогель полимер присутствовал в виде раствора, предпочтительно водного раствора. Образующий гидрогель полимер составляет от 5 до 50%, предпочтительно от 10 до 30%, еще более предпочтительно от 15 до 20% по массе водной фазы при изготовлении, как описано в настоящем документе. Кроме того, образующий гидрогель полимер может содержать от 8 до 35%, (например, 15-25%, предпочтительно 17-18%) образующего гидрогель полимера; 65-85% (предпочтительно 77-82%) воды и необязательно 1-5% (предпочтительно 1,5-3%) сорбита.

Поверхностно-активное вещество (например, анионное поверхностно-активное вещество), если присутствует, в предварительно приготовленной смеси водной фазы может присутствовать в количестве 0,1-5% (предпочтительно 0,5-4%), при этом все части определяются по массе водной фазы.

Согласно вариантам осуществления состав содержит по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 40% по массе от сухой массы состава образующего гидрогель полимера. Например, образующий гидрогель полимер составляет от 25 до 70%, например от 40 до 70%, предпочтительно от 45 до 60% состава, при этом проценты определяются по массе от сухой массы состава.

Согласно вариантам осуществления образующим гидрогель полимером является фармацевтически приемлемый полимер.

Согласно некоторым вариантам осуществления образующим гидрогель полимером является желатин. Согласно некоторым вариантам осуществления образующий гидрогель полимер содержит желатин. Согласно некоторым вариантам осуществления желатин составляет по меньшей мере 40%, например от 40 до 70%, предпочтительно от 45 до 60% состава, при этом проценты определяются по массе от сухой массы состава.

Образующий гидрогель полимер необязательно может содержать пластификатор, например сорбит, или глицерин, или их комбинацию. В частности, один или несколько пластификаторов могут быть объединены с желатином.

Согласно вариантам осуществления, в которых образующий гидрогель полимер содержит или представляет собой желатин, упоминается "прочность геля по Блуму", мера прочности геля или желатина, разработанная в 1925 г. О.Т. Блумом. С помощью теста определяют вес (в граммах), необходимый для вдавливания плунжера (обычно диаметром 0,5 дюйма) в поверхность геля на глубину 4 мм без разрушения ее. Результат выражают в Блумах (баллах), и он, как правило, варьирует от 30 до 300 Блум. Для выполнения теста Блума на желатине 6,67% раствор желатина выдерживают в течение 17-18 ч при 10°C перед тестированием.

Если образующий гидрогель полимер содержит или представляет собой желатин, то прочность по Блуму для желатина может находиться в диапазоне от 125 до 300 Блум, от 200 до 300 Блум и предпочтительно от 250 до 300 Блум. Следует иметь в виду, что желатин с более высокой прочностью по Блуму может быть заменен на желатин с более низкой прочностью по Блуму при более высоких концентрациях.

В соответствии с настоящим изобретением согласно вариантам осуществления, в которых матрица из образующего гидрогель полимера содержит или представляет собой желатин, желатин может быть получен рядом способов. Например, его можно получить путем частичного гидролиза коллагенового материала, такого как кожа, белые соединительные ткани или кости животных. Желатин типа А получается, главным образом, из свиных шкур обработкой кислотой и проявляет изоэлектрическую точку рН от 7 до 9, тогда как желатин типа В получается при щелочной обработке костей и шкур животных (бычьих) и проявляет изоэлектрическую точку рН от 4,7 до 5,2. Желатин типа А является несколько предпочтительнее. Желатин для применения согласно настоящему изобретению также может быть получен из кожи холодноводной рыбы. Смесь желатина типа А и типа В может быть использована согласно настоящему изобретению для получения желатина с нужными характеристиками вязкости и прочности геля по Блуму для изготовления гранул.

Также могут быть использованы низкотемпературный желатин (или производные желатина, или смеси желатинов со средствами, снижающими температуру плавления) или другие полимерные матрицы, способные к отверждению при более низких температурах (например, альгинат натрия). Поэтому полагают, что полимер, который содержит или представляет собой низкотемпературный желатин, является предпочтительным полимером матрицы.

В соответствии с настоящим изобретением согласно вариантам осуществления, в которых полимер содержит или представляет собой желатин, исходный желатиновый материал предпочтительно модифицируют перед изготовлением с получением "мягкого желатина" путем добавления пластификатора или мягчителя к желатину для регулирования твердости состава согласно настоящему изобретению. Добавление пластификатора обеспечивает усиленную мягкость и пластичность, что может быть желательным для оптимизации растворимости и/или дополнительной обработки, такой как, например, покрытие. Применимые пластификаторы согласно настоящему изобретению для комбинации с желатином или другим образующим гидрогель полимером включают в себя глицерин (1,2,3-пропантриол), D-сорбит (D-глюцит), сорбит BP (некристаллизирующийся раствор сорбита) или водный раствор D-сорбита, сорбитаны (например, Andidriborb 85/70), маннит, мальтит, аравийскую камедь, триэтилцитрат, три-н-бутилцитрат, дибутилсебацат. Также предполагаются другие или подобные низкомолекулярные многоатомные спирты, например этиленгликоль и пропиленгликоль. Также могут быть использованы полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, хотя они являются менее предпочтительными. Глицерин и D-сорбит могут быть получены от Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo, США, или Roquette, Франция. Некоторые активные средства и вспомогательные средства, включенные для других функций, могут действовать как пластификаторы.

Мягчители или пластификаторы, если используются, в идеале могут быть включены в пропорции, повышающейся до 30%, предпочтительно до 20% и более предпочтительно до 10% сухой массы состава согласно настоящему изобретению, еще более предпочтительно от 3 до 8% и наиболее предпочтительно от 4 до 6%.

Хотя и необязательно, матрица из образующего гидрогель полимера также может содержать разрыхлитель, при этом особенно желательно повышать скорость распадаемости состава согласно настоящему изобретению. Примерами разрыхлителей, которые могут быть включены, являются альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, кросповидон, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза и крахмалгликолят натрия.

Ингибитор кристаллизации (например, приблизительно 1% сухой массы состава) также может быть включен в состав согласно настоящему изобретению. Примером является гидроксипропил/метилцеллюлоза (НРС или НРМС, гипромеллоза и т.п.), которая может выполнять другие роли, такие как, например, роль эмульгатора.

Согласно другому варианту осуществления матрицей из образующего гидрогель полимера является хитозан, который может существовать в форме биогелей с добавками или без них, как описано, например, в патенте США № 4659700 (Johnson & Johnson); Kumar Majeti N.V. Ravi, Reactive and Functional Polymers, 46, 1, 2000; и Paul et al., ST.P. Pharma Science, 10, 5, 2000, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Также предусматриваются производные хитозана, например тиолированные соединения.

Матрицей из образующего гидрогель полимера может быть негидроколлоидная камедь. Примерами являются сшитые соли альгиновой кислоты. Например, водные растворы камедей альгината натрия, экстрагированных из стенок бурых водорослей, обладают хорошо известным свойством загустевания при воздействии двух- и трехвалентных катионов. Типичным двухвалентным катионом является кальций, зачастую в форме водного раствора хлорида кальция. Согласно данному варианту осуществления предпочтительно, чтобы сшивание или загустевание происходило при реакции с таким мультивалентным катионом, в частности кальцием.

Матрица из образующего гидрогель полимера может иметь низкое содержание воды, поэтому состав может иметь низкое содержание воды. Как описано ниже, в ходе изготовления ядра дисперсную фазу, необязательно включающую в себя активный ингредиент, смешивают с водным раствором образующего гидрогель полимера и состав загущивают, например, с обеспечением ядер, которые представ-

ляют собой минигранулы. Предпочтительно ядра высушивают после формирования для снижения содержания воды, присутствующей в ядре.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав не содержит соединений, содержащих дисульфидную связь. Согласно вариантам осуществления образующий гидрогель полимер не содержит соединений, содержащих дисульфидную связь.

Матрица из образующего гидрогель полимера, образующая непрерывную фазу ядра (водную фазу), может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество.

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в составе, описаны в нижеприведенном разделе "Поверхностно-активные вещества".

Поверхностно-активное вещество, которое может присутствовать в непрерывной водной фазе ядра, включает в себя, например, поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из катионных, амфотерных (цвиттерионных), анионных поверхностно-активных веществ, например перфтороктаноата (PFOA или PFO), перфтороктансульфоната (PFOS), додецилсульфата натрия (SDS), лаурилсульфата аммония и других алкилсульфатных солей, лауретсульфата натрия, также известного как сульфат лаурилового эфира натрия (SLES), и алкилбензолсульфоната, а также неионных поверхностно-активных веществ, например перфторуглеродов, полиоксиэтиленгликоля додецилового эфира (например, Brij, такого как Brij 35), Murl (например, Murl 49, 52 или 59), Tween 20 или 80 (также известного как полисорбат) (продукты Brij, Murl и Tween коммерчески доступны от компании Croda), полочамеров, которые представляют собой неионные тройные блок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена (поли(пропиленоксида)), фланкированной двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена (поли(этиленоксида)), или комбинации вышеупомянутых. В частности, поверхностно-активное вещество может быть выбрано из анионных поверхностно-активных веществ и их комбинаций или может содержать таковые, при этом анионные поверхностно-активные вещества необязательно являются теми, что упоминаются в данном абзаце. Конкретный класс поверхностно-активного вещества содержит сульфатные соли. Предпочтительным анионным поверхностно-активным веществом в водной фазе является SDS. Могут быть использованы смеси анионных поверхностно-активных веществ. Также предусматриваются смеси дополнительных поверхностно-активных веществ, например смеси, включающие в себя перфторуглероды.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения ядро содержит гидрофильное поверхностно-активное вещество, которое, как полагают без углубления в теорию, по меньшей мере частично отделяет водную фазу (полимерную матрицу).

Таковыми поверхностно-активными веществами, предназначенными для такого включения в водную фазу ядра, предпочтительно являются легко диффундирующие или способные к диффузии поверхностно-активные вещества для облегчения изготовления и обработки состава согласно настоящему изобретению.

Поверхностно-активное вещество может иметь HLB по меньшей мере 10 и необязательно по меньшей мере 15, например по меньшей мере 20 или по меньшей мере 30 и обязательно 38-42, например 40. Такие поверхностно-активные вещества могут принадлежать любому конкретному типу (ионному, неионному, цвиттерионному) и могут составлять в виде части сухой массы состава от 0,1 до 6%, например от 0,1 до 5%, от 0,1 до 4% или от 0,1 до 3%, более предпочтительно в виде части, составляющей по меньшей мере 1% и, в частности, от 1,0 до 4,5 или 5%, идеально в диапазоне или близко к диапазону 2-4%, например от 2 до 3%, или приблизительно 2%, или приблизительно 4%.

Если не указано или не требуется иное, все процентные содержания и отношения являются массовыми.

Согласно одному варианту осуществления анионным поверхностно-активным веществом может быть анионное поверхностно-активное вещество, выбранное из алкилсульфатов, карбоксилатов, фосфолипидов или их комбинаций.

Физическая форма поверхностно-активного вещества в точке введения в водную фазу при получении ядра выполняет роль облегчения изготовления ядра. Таким образом, хотя могут быть использованы жидкие поверхностно-активные вещества, предпочтительно использовать поверхностно-активное вещество, находящееся в твердой форме (например, кристаллы, гранулы или порошок) при комнатной температуре, в частности, если водная фаза содержит желатин.

Как правило, могут быть использованы смеси поверхностно-активных веществ, например, для достижения оптимальной долгосрочной стабильности состава согласно настоящему изобретению, с поверхностно-активными веществами с более короткими цепями, как правило, облегчающими более краткосрочную стабильность (добавка для обработки) и поверхностно-активными веществами с более длинными цепями, облегчающими более долгосрочную стабильность (добавка для увеличения срока годности). Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активные вещества с более короткими цепями содержат максимум  $C_{10}$ -алкил (например,  $C_6$ - $C_{10}$ -алкил) в качестве гидрофобной части поверхностно-активного вещества, тогда как поверхностно-активные вещества с более длинными цепями содержат  $C_{10}$ -алкил или более высокий алкил (например,  $C_{10}$ - $C_{22}$ -алкил) в качестве гидрофобной части поверхностно-активного вещества. Предусматривается, что поверхностно-активные вещества с  $C_{10}$ -алкилом могут облег-

чать обработку, или помогают продлевать срок годности, или и то, и другое, в зависимости от идентичности других вспомогательных средств и активного средства(средств). Высшим алкилом в конкретных осуществлениях настоящего изобретения может быть  $C_{11}$ - $C_{22}$ - или  $C_{12}$ - $C_{22}$ -алкил, и согласно некоторым вариантам осуществления он имеет длину более чем  $C_{18}$ .

Матричная фаза может содержать фармацевтически активное средство в растворе в матричной фазе. Такие активные средства в растворе в матричной фазе поэтому не присутствуют в виде отдельной фазы, но являются частью непрерывной матричной фазы. Активными средствами, приемлемыми для нахождения в растворе в матричной фазе, являются те, которые являются растворимыми в водной предварительно приготовленной смеси, которая в ходе изготовления используется для образования матричной фазы. Дополнительно или в качестве альтернативы фармацевтически активное средство может содержаться в дисперсной фазе.

Дисперсная фаза.

Полимерная матрица ядра, описанная выше (например, из образующего гидрогель полимера), может содержать дисперсную фазу. Предпочтительно дисперсная фаза, если присутствует, может содержать фармацевтически активное средство, в частности гидрофобное активное средство. Настоящее изобретение также относится к составам, в которых дисперсная фаза содержит гидрофильное фармацевтически активное средство. Согласно вариантам осуществления поэтому дисперсная фаза содержит циклоспорин А или другой гидрофобный активный ингредиент. Согласно таким вариантам осуществления гидрофобный активный ингредиент предпочтительно является растворимым в дисперсной фазе, т.е. дисперсная фаза содержит среду, в которой растворяется активный ингредиент. Предпочтительными являются варианты осуществления, в которых гидрофобный активный ингредиент является растворимым в дисперсной фазе, поскольку такие составы высвобождают циклоспорин в солюбилизированной форме, что может усиливать терапевтический эффект лекарственного средства на участке высвобождения, например, путем усиления абсорбции в слизистой толстой кишки.

Согласно вариантам осуществления фармацевтически активное средство представляет собой или содержится в дисперсной фазе.

Дисперсная фаза может содержать несмешиваемую с водой фазу (также называемую в настоящем документе масляной фазой). Несмешиваемая с водой фаза может быть твердой, полутвердой или жидкой при окружающей температуре (например, при 25°C), и поэтому масляная фаза, например, может быть воскообразной при окружающей температуре. Масляная фаза может представлять собой или может содержать жидкий липид и необязательно смешиваемый с ним растворитель. Фармацевтически активный ингредиент может присутствовать в масляной фазе. Предпочтительно активный ингредиент является растворимым в масляной фазе.

Дисперсная фаза может содержать комбинацию масел. Жидким липидом может быть состав триглицеридов с короткой, средней и длинной цепью или их комбинация. Триглицерид(ы) со средней длиной цепи (МСТ) включает(ют) в себя один или несколько триглицеридов по меньшей мере из одной жирной кислоты, выбранной из  $C_6$ -,  $C_7$ -,  $C_8$ -,  $C_9$ -,  $C_{10}$ -,  $C_{11}$ - и  $C_{12}$  жирных кислот. Следует понимать, что коммерчески доступные составы триглицерида, в частности МСТ, применимые согласно настоящему изобретению, представляют собой смеси, полученные из натуральных продуктов, и обычно или всегда содержат незначительные количества соединений, которые не являются МСТ; термин "состав триглицерида со средней длиной цепи", поэтому предусматривает такие составы. Триглицерид(ы) с короткой цепью включает(ют) в себя один или несколько триглицеридов по меньшей мере с одной жирной кислотой с короткой цепью, выбранной из  $C_2$ - $C_5$  жирных кислот. Триглицерид(ы) с длинной цепью включает(ют) в себя один или несколько триглицеридов по меньшей мере с одной жирной кислотой с длинной цепью, содержащей по меньшей мере 13 атомов углерода.

Жидкий липид может включать в себя или может представлять собой триглицериды и/или диглицериды. Такие глицериды могут быть выбраны из глицеридов со средней цепью или триглицеридов с короткой цепью или их комбинации.

Жидким липидом могут быть триглицерид каприловой/каприновой кислоты, т.е. состав триглицерида каприловой/каприновой кислоты (который, как следует понимать, может содержать незначительные количества соединений, не являющихся триглицеридами каприловой/каприновой кислоты).

Указанный растворитель, который необязательно содержится в масляной фазе, может быть смешиваемым как с жидким липидом, так и с водой. Примерами приемлемых растворителей являются 2-(2-этоксизетокси)этанол, коммерчески доступный под товарными знаками Carbitol™, Carbitol cellosolve, Transcutol™, Dioxitol™, Poly-solv DE™ и Dowanal DE™ или более чистый Transcutol™ HP (99.9). Предпочтительными являются Transcutol P или HP, которые коммерчески доступны от компании Gattefosse. Другим возможным совместным растворителем является полиэтиленгликоль. Согласно данному варианту осуществления PEG с молекулярной массой 190-210 (например, PEG 200) или 380-420 (например, PEG 400) являются предпочтительными. Приемлемыми PEG могут быть получаемые коммерчески под названием "Carbowax", изготовленные компанией Union Carbide Corporation, хотя возможны многие альтернативные изготовители или поставщики.

Дисперсная фаза может составлять 10-85% сухой массы ядра.

Как обсуждалось выше, дисперсной фазой может быть масляная фаза, включающая в себя любое фармацевтически приемлемое масло, например жидкий липид. Масляная фаза может присутствовать в виде капель масла. Что касается сухой массы ядра, масляная фаза может составлять от 10 до 85%, например от 15 до 50%, например от 20 до 30% или от 35 до 45%. Термин "масло" означает любое вещество, которое является полностью или частично жидким при окружающей температуре или близкой к окружающей температуре, например, от 10 до 40°C или от 15 до 35°C, и которое является гидрофобным, но растворимым по меньшей мере в одном органическом растворителе. Масла включают в себя растительные масла (например, масло семян маргозы) и полученные из нефти масла.

Масла, которые могут содержаться в масляной фазе, включают в себя полиненасыщенные жирные кислоты, такие как, например, масла омега-3, например, эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), альфа-линолевую кислоту (ALA), конъюгированную линолевую кислоту (CLA). Предпочтительно используют ультрачистые EPA, DHA или ALA или CLA, например, чистотой до 98% или выше. Масла омега могут быть получены, например, из любого подходящего растения, например из арахиса инков. Такие масла могут быть использованы по отдельности, например EPA, или DHA, или ALA, или CLA, или в любой комбинации. Также предусматриваются комбинации таких компонентов, в том числе двойные, тройные и т.д. комбинации в любом отношении, например двойная смесь из EPA и DHA в отношении 1:5 коммерчески доступна под товарным знаком Eрах 6000. Масляная часть масляной фазы может содержать или может представлять собой масло, упомянутое в данном абзаце.

Маслами, которые могут содержаться в масляной фазе, в частности, являются натуральные триглицеридные масла, которые включают в себя оливковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло, пальмоядровое масло, масло семян маргозы. Масло может представлять собой или может включать в себя насыщенные полученные из кокосового и пальмоядрового масел каприловую и каприновую жирные кислоты и глицерин, например, продаваемые под товарным знаком Miglyol™, ряд которых доступен, и из которых могут быть выбраны один или несколько компонентов масляной фазы согласно настоящему изобретению, в том числе Miglyol™ 810, 812 (триглицерид каприловой/каприновой кислоты); Miglyol™ 818 (триглицерид каприловой/каприновой/линолевой кислоты); Miglyol™ 829 (триглицерид каприловой/каприновой/янтарной кислоты);

Miglyol™ 840 (пропиленгликольдикаприлат/дикапрат). Следует отметить, что Miglyol™ 810/812 представляет собой составы МСТ, которые отличаются только отношением C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>, и по причине низкого содержания в нем C<sub>10</sub> вязкость и точка помутнения Miglyol™ 810 являются более низкими. Ряд Miglyol™ коммерчески доступен от компании Sasol Industries. Как отмечалось выше, масла, которые могут содержаться в масляной фазе не должны быть обязательно жидкими или полностью жидкими при комнатной температуре. Также возможны масла воскообразного типа: они являются жидкими при температурах изготовления, но твердыми или полутвердыми при нормальных окружающих температурах. Масляная часть масляной фазы может содержать или может представлять собой масло, упоминаемое в данном абзаце.

В качестве альтернативы или дополнения, масла, которые могут содержаться в масляной фазе согласно настоящему изобретению, представляют собой другие составы триглицерида со средней длиной цепи, такие как, например, Labrafac™ Lipophile, изготавливаемые компанией Gattefosse, в частности, продукт номер WL1349. Miglyol™ 810, 812 также представляют собой составы триглицерида со средней длиной цепи.

Следовательно масляная фаза может представлять собой или может содержать моно-, ди- или триглицериды со средней длиной цепи.

Глицерид(ы) со средней длиной цепи (например, моно-, ди- или триглицерид(ы)), упоминаемый(ые) в настоящем документе, являет(ют)ся таким(такими), что содержит(ат) один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из жирных кислот с 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомами углерода, например из C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирных кислот.

Масляная фаза может дополнительно содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, описанных ниже в разделе "Поверхностно-активные вещества". Например, масляная фаза может содержать одно или несколько неионных или амфотерных поверхностно-активных веществ. В частности, масляная фаза может содержать одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ, приведенных в разделе "Поверхностно-активные вещества" ниже. Присутствие поверхностно-активного вещества в масляной фазе также может обеспечивать повышенную растворимость активного ингредиента, содержащегося в ней (т.е. действует как солюбилизатор), и/или может обеспечивать повышенное эмульгирование при смешивании дисперсной фазы с водной полимерной фазой при получении ядра (т.е. действует как эмульгатор).

Поверхностно-активное вещество в масляной фазе, например, может представлять собой или может содержать полиэтоксифирированные касторовые масла (эфир полиэтиленгликоля), которые могут быть получены путем осуществления реакции этиленоксида с касторовым маслом. Коммерческие препараты также могут быть использованы в качестве поверхностно-активного вещества/солюбилизатора, например



те коммерческие препараты, которые содержат незначительные компоненты, такие как, например, полиэтиленгликолевые сложные эфиры рицинолеиновой кислоты, полиэтиленгликоли и полиэтиленгликолевые эфиры глицерина. Предпочтительным примером является Kolliphor EL, ранее известный как Cremophor EL. Другим поверхностно-активным веществом, которое может присутствовать в масляной фазе, является, например, фосфолипид.

Согласно вариантам осуществления поверхностно-активное вещество в масляной фазе может представлять собой или может содержать неионное поверхностно-активное вещество, выбранное из сорбитановых поверхностно-активных веществ, PEG-жирных кислот, глицерильных производных жирных кислот или полоксамеров.

Согласно вариантам осуществления HLB масла может находиться в диапазоне 0-10 (необязательно 1-8, например, 1-6, а иногда 1-5).

Согласно другому варианту осуществления масляная фаза содержит масло с HLB в диапазоне 0-10 (предпочтительно 1-5) и поверхностно-активное вещество (предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество) с HLB в диапазоне 10-20 и необязательно 11-20 (предпочтительно 11-15) в диапазоне 0-10 (предпочтительно 1-5).

Согласно другому варианту осуществления масляная фаза содержит масло и поверхностно-активное вещество (предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество), при этом как масло, так и поверхностно-активное вещество имеют HLB в диапазоне 0-10. Например, масло имеет HLB 1-5, например 1-4 или 1-2, а поверхностно-активное вещество имеет HLB 2-8, например 3-7, 2-6 или 3-4).

Приемлемые масла с низким HLB (HLB менее 10) включают в себя триглицериды со средней длиной цепи, линолеилмакроглицериды (полиоксилглицериды), каприлокапроилмакроглицериды и триглицерид каприловой/каприновой кислоты. Что касается коммерческих продуктов, особенно предпочтительными маслами с более низким диапазоном HLB является Labrafac™ Lipophile (например, 1349 WL), Captex 355 и Miglyol 810.

Один пример поверхностно-активного вещества с высоким HLB, которое может быть использовано в масле с низким HLB, включает в себя полиэтиоксилированные касторовые масла (полиэтиленгликолевые эфиры), например коммерческий продукт Kolliphor EL.

Согласно варианту осуществления масляная фаза, состоящая из поверхностно-активного вещества с высоким HLB и масла с низким HLB в отношении 1-4:1 по массе, например 1,2-3,0:1 по массе, предпочтительно 1,5-2,5:1 по массе и наиболее предпочтительно 1,8-2,2:1 по массе (высокий HLB:низкий HLB), успешно стабилизирует эмульсию до и после иммобилизации капель масла в водной фазе. В данном контексте "стабилизировать" означает, в частности, что согласно данному варианту осуществления улучшается растворимость и/или дисперсия состава *in vitro*. Согласно данному варианту осуществления термин "высокий" HLB, как правило, предполагает HLB выше 10, предпочтительно от 10 до 14, более предпочтительно от 12 до 13. Термин "низкий" HLB, как правило, предполагает HLB ниже 10, предпочтительно в диапазон от 1 до 4, более предпочтительно от 1 до 2.

Следует понимать, что масляная фаза согласно вышеупомянутым вариантам осуществления может дополнительно содержать один или несколько растворителей, например 2-(2-этоксипропан-1-ил)этанол или низкомолекулярный PEG, как упомянуто выше.

Конкретная масляная фаза содержит масло (с низким HLB), неионное поверхностно-активное вещество с высоким HLB и совместный растворитель, например следующие три коммерческих продукта: Transcutol P (в качестве совместного растворителя), Miglyol 810 (в качестве масла) и Kolliphor EL (поверхностно-активное вещество). Miglyol имеет низкий HLB, а Kolliphor EL имеет высокий HLB. Масляная фаза поэтому может содержать комбинацию следующих и необязательно фармацевтически активный ингредиент: 2-этоксипропан-1-ол, МСТ и, в частности, состав триглицерида каприловой/каприновой кислоты, а также полиэтиоксилированное касторовое масло - или может состоять из таковых.

Гидрофобный активный ингредиент предпочтительно является растворимым в масляной фазе. Как обсуждается ниже в отношении получения ядра, гидрофобный активный ингредиент предпочтительно является растворенным в масляной фазе, а масляная фаза смешивается с водной фазой, включающей в себя образующий гидрогель полимер.

Дисперсная фаза (масляная фаза) может представлять собой или может содержать глицеридный состав, необязательно при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит моноглицерид жирной кислоты, диглицерид, или триглицерид, или их комбинацию, или дисперсная фаза представляет собой или содержит состав триглицерида каприловой/каприновой кислоты.

Дисперсная фаза коллоидного ядра может содержать самостоятельно собирающиеся структуры, например мицеллы, везикулы, липосомы или наночастицы, или по меньшей мере структуры, которые получают в результате сушки водных коллоидов таких типов (обладают характеристиками структур, которые получают в результате сушки водных коллоидов таких типов). Настоящее изобретение, в частности, относится к составам, в которых дисперсная фаза является мицеллярной, т.е. образуется из мицелл и/или промицелл. Термин "промицелла" относится к части состава, которая будет формировать мицеллу при контакте с водой, например с содержимым желудочно-кишечного тракта.

Следующее обсуждение для удобства относится к мицеллам, но в целом применимо к другим само-

стоятельно собирающимся структурам. Образующее мицеллу поверхностно-активное вещество присутствует в виде мицелл, диспергированных в образующем гидрогель полимере во "влажной" (но уже высушенной) композиции, полученной как промежуточный продукт в процессе изготовления, описанном в настоящем документе. Предполагают также, что оно присутствует в виде мицелл в высушенной композиции, но наличие мицелл или подобных мицеллам структур в высушенной композиции не является необходимым согласно настоящему изобретению. В этом абзаце упоминается, что присутствие поверхностно-активного вещества в мицеллярной форме не требует, чтобы содержание всего поверхностно-активного вещества композиции находилось в мицеллярной форме, поскольку считается более вероятным, что часть поверхностно-активного вещества будет находиться снаружи мицелл. Таким образом, во "влажной" композиции образующий гидрогель полимер, находящийся либо в состоянии геля, либо в состоянии золя (жидком), может содержать образующее мицеллу поверхностно-активное вещество в концентрации, выше критической концентрации мицелл.

Диаметр диспергированных мицелл может составлять от 0,5 до 200 нм, от 1 до 50 нм или от 5 до 25 нм. Размер мицелл может быть определен методами динамического рассеяния света или определения диффузии с помощью ЯМР, известными в уровне техники. Хотя размер мицелл приводят в виде диаметра, это не подразумевает, что мицеллы должны быть исключительно сферическими объектами, а только то, что они могут иметь некоторое почти круглое поперечное сечение.

Поверхностно-активным веществом может быть неионное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активным веществом может быть полиоксиэтилированное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество имеет гидрофильную головку, которой может быть гидрофильная цепь, например полиоксиэтиленовая цепь или полигидроксилированная цепь.

Поверхностно-активное вещество, конечно, имеет гидрофобную часть и, в частности, гидрофобную цепь. Гидрофобной цепью может быть углеводородная цепь, например, содержащая по меньшей мере 6 атомов углерода, необязательно по меньшей мере 10 атомов углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомов углерода; при этом некоторые углеводородные цепи содержат не более 22 атомов углерода, например углеводородные цепи  $C_{10}$ - $C_{20}$ ,  $C_{12}$ - $C_{20}$  или  $C_{15}$ - $C_{20}$ . Это может быть алкильная цепь, например, с только что упомянутым числом атомов углерода. Это может быть алкенильная цепь, включающая в себя одну или несколько углерод-углерод двойных связей, например, с только что упомянутым числом атомов углерода. Поверхностно-активное вещество может содержать углеводородную цепь, например алкильную цепь или алкенильную цепь, которая является замещенной, при условии, что она сохраняет гидрофобную характеристику. Это может быть, например, один или два заместителя, например один заместитель, например, выбранный из галогена (например, F или Cl), гидроксильной, тиола, оксо, нитро, циано; при этом гидроксильной или тиоловые заместители могут быть эстерифицированы, например, с помощью жирной кислоты. Один класс поверхностно-активных веществ содержит углеводород, монозамещенный с помощью гидроксильной; необязательно по меньшей мере часть гидроксильных групп алифатического поверхностно-активного вещества, например поверхностно-активного вещества в грануле, может быть эстерифицирована с помощью жирной кислоты или моногидроксижирной кислоты, раскрытых в настоящем документе, или эстерифицирована с помощью жирного спирта, например, имеющего по меньшей мере 6 атомов углерода, необязательно по меньшей мере 10 атомов углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомов углерода; при этом некоторые углеводородные цепи имеют не более 22 атомов углерода, например  $C_{10}$ - $C_{20}$ ,  $C_{12}$ - $C_{20}$  или  $C_{15}$ - $C_{20}$ -жирные спирты.

Гидрофобная цепь может быть частью эстерифицированной жирной кислоты  $R^1$ -COOH или эстерифицированного или эстерифицированного жирного эфира  $R^1$ -COH, при этом  $R^1$  представляет собой гидрофобную цепь, например, как упоминается в предыдущем абзаце. Образующая сложный эфир или в зависимости от обстоятельств образующая эфир группа, как правило, будет содержать гидрофильную цепь.

Как упоминалось, поверхностно-активное вещество может иметь гидрофильную цепь и может быть неионным поверхностно-активным веществом, а может отвечать обоим условиям. Гидрофильной цепью может быть полиэтиленгликоль, также известный как полиоксиэтилен или макрогол. Гидрофильная цепь может характеризоваться формулой  $-(O-CH_2-CH_2)_n-OR$ , в которой  $n$  равняется 5 или 6-50, а  $R$  представляет собой H или алкил, например этил или метил. Настоящее изобретение относится к воплощениям, при которых  $n$  равняется 6-40, например 6-35. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 6-25 и необязательно равняется 8-25 или 8-15. Согласно другим вариантам осуществления  $n$  равняется 8-50 или 8-40, например равняется 10-50, 10-40 или 10-35. Согласно конкретному варианту осуществления  $n$  равняется 15. Во всех гидрофильных цепях формулы  $-(O-CH_2-CH_2)_n-OR$  согласно одной группе вариантов осуществления  $R$  представляет собой H.

Гидрофильной цепью может быть полигидроксилированная цепь (например, цепь  $C_5$ - $C_{20}$ , например  $C_5$ - $C_{10}$ ), например, имеющая гидроксильную группу на атомах углерода цепи, например глюкоамид.

Образующее мицеллу поверхностно-активное вещество может содержать комбинацию гидрофобной цепи, описанной выше, и гидрофильной цепи, описанной выше. Поэтому она может представлять собой или может содержать сложный эфир макрогола и жирной кислоты, как описано в настоящем документе, или эфир макрогола и жирного спирта, как описано в настоящем документе.

Образующие мицеллу поверхностно-активные вещества, включающие в себя гидрофобную цепь и

гидрофильную цепь, могут быть выбраны из группы, состоящей из сложных эфиров макрогола; эфиров макрогола; двойных блок-сополимеров; тройных блок-сополимеров и амфифильных полимеров. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения любые комбинации групп предусматриваются настоящим изобретением.

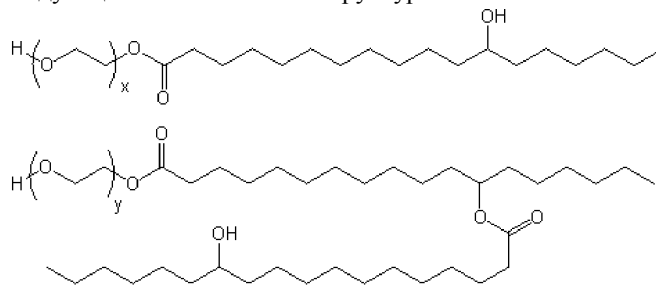
Примерами сложных эфиров макрогола, приемлемых для применения согласно настоящему изобретению, являются сложные эфиры макрогола и жирных кислот, имеющих по меньшей мере 6 атомов углерода, необязательно по меньшей мере 10 атомов углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомов углерода; при этом некоторые жирные кислоты имеют не более 22 атомов углерода, например  $C_{10}$ - $C_{20}$ ,  $C_{12}$ - $C_{20}$  или  $C_{15}$ - $C_{20}$  жирные кислоты. Жирные кислоты могут быть насыщенными или ненасыщенными, но, в частности, являются насыщенными. Следует упомянуть цетостеариловый эфир макрогола 25 (Cremophor® A25); цетостеариловый эфир макрогола 6 (Cremophor® A6); макрогол-глицеринрицинолеат 35 (Cremophor® EL); макрогол-глицерингидроксистеарат 40 (Cremophor® RH 40); макрогол-15-гидроксистеарат (Solutol® HS 15). Примерами эфиров макрогола, приемлемых для применения согласно настоящему изобретению, являются эфиры макрогола и жирных спиртов, имеющих по меньшей мере 6 атомов углерода, необязательно по меньшей мере 10 атомов углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомов углерода; при этом некоторые жирные спирты имеют не более 22 атомов углерода, например,  $C_{10}$ - $C_{20}$ ,  $C_{12}$ - $C_{20}$  или  $C_{15}$ - $C_{20}$  жирные спирты. Жирные спирты могут быть насыщенными или ненасыщенными, но согласно одному варианту осуществления являются насыщенными.

Примерами амфифильных полимеров, приемлемых для применения согласно настоящему изобретению, являются алкилглюкамиды; полиэтоксилаты жирных спиртов, также известные как полиэтоксилорированные алкиловые эфиры; полиэтоксилорированные сложные эфиры жирных кислот (Mugj или Solutol); жирный амидполиэтоксилат; жирный аминэтоксилат; алкилфенолэтоксилат; полиэтоксилорированные сорбитановые сложные эфиры (полисорбаты); полиэтоксилорированные глицериды или полиглицериновые сложные эфиры.

Примерами сополимеров, приемлемых для применения согласно настоящему изобретению, являются плуроники (полосамеры); поливинилпирролидон-поливинилацетат (Plasdone S630); аминоалкилметакрилатный сополимер (Eudragit EPO); сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit S100, L100); поликапролактон-PEG; поликапролактон-метокси-PEG; поли(аспарагиновая кислота)-PEG; поли(бензил-L-глутамат)-PEG; поли(D,L-лактид)метокси-PEG; поли(бензил-L-аспартат-PEG или поли(L-лизин)-PEG.

Согласно предпочтительному варианту осуществления образующее мицеллу поверхностно-активное вещество представляет собой сложный эфир макрогола, более предпочтительно сложный эфир макрогола, который соответствует статье Европейской фармакопеи номер 2052, макрогол-15-гидроксистеарат, такой как Kolliphor® HS 15, продаваемый компанией BASF.

Kolliphor® HS 15 состоит из сложных моно- и диэфиров полигликоля и 12-гидроксистеариновой кислоты и приблизительно 30% свободного полиэтиленгликоля. Главные компоненты сложноэфирной части характеризуются следующими химическими структурами:



где  $x$  и  $y$  представляют собой целые числа, и небольшая часть 12-гидроксигруппы может быть этерифицирована с полиэтиленгликолем.

Приемлемые поверхностно-активные вещества включают в себя такие, которые при изготовлении объединяются с водной фазой (в том числе с образующим гидрогель полимером), в количестве, превышающем их СМС, для образования прозрачной жидкости. Таким поверхностно-активным веществом является Kolliphor® HS 15.

Согласно некоторым вариантам осуществления массовое отношение образующего мицеллу поверхностно-активного вещества к антигену составляет от 10:1 до 100:1, необязательно от 50:1 до 100:1. Согласно некоторым вариантам осуществления отношение составляет от 80:1 до 90:1. Согласно конкретным вариантам осуществления отношение составляет от 50:1 до 60:1.

Согласно конкретным вариантам осуществления композиции согласно настоящему изобретению содержат комбинацию образующих мицеллу соединений. Такая комбинация образующих мицеллу соединений может состоять из двух или более поверхностно-активных веществ, упомянутых в предыдущем разделе настоящего раскрытия. В качестве альтернативы поверхностно-активное вещество может быть объединено с одним или несколькими другими соединениями, по меньшей мере потенциально спо-

способными образовывать мицеллы с поверхностно-активным веществом, необязательно выбранным из катионных липидов и гликолипидов среди прочих. В качестве дополнительного варианта, композиция может содержать несколько поверхностно-активных веществ, упоминаемых в предыдущем разделе настоящего раскрытия и одно или несколько других соединений, по меньшей мере потенциально способных образовывать мицеллы с поверхностно-активным веществом, необязательно выбранным из катионных липидов и гликолипидов среди прочих.

Настоящее изобретение поэтому относится к композициям, описанным в настоящем документе, которые содержат

два или более образующих мицеллу поверхностно-активных веществ, например два или более поверхностно-активных веществ, имеющих гидрофобную цепь и гидрофильную цепь;

соединение, например одно соединение или два или более соединений, выбранных из катионных липидов и гликолипидов;

два или более образующих мицеллу поверхностно-активных веществ и соединение, например одно соединение или два или более соединений, выбранных из катионных липидов и гликолипидов.

Дисперсная фаза, которая представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, может усиливать абсорбцию активного ингредиента, например циклоспорина А, в ткань желудочно-кишечного тракта, например, путем образования самостоятельно собирающихся структур, таких как мицеллы, которые являются ассоциированными с активным ингредиентом и, таким образом, обеспечивают лекарственное средство для слизистой ткани желудочно-кишечного тракта в форме, которая усиливает поглощение/абсорбцию в ткани.

Масляная фаза также может включать в себя один или несколько летучих или нелетучих растворителей, которые могут быть такими же, как и предварительно упомянутый растворитель или совместный растворитель, или отличаться от него. Такие растворители, например, могут оставаться в составе согласно настоящему изобретению после обработки, например, при исходном растворении компонентов, присутствующих в ядре, и не выполняют конкретной функции в составе ядра. В качестве альтернативы такие растворители, если присутствуют, могут функционировать с поддержанием циклоспорина в растворенном состоянии (в растворе) в масляной фазе или с облегчением дисперсии, выхода и т.д. Согласно другим вариантам осуществления растворитель может частично или полностью испаряться в ходе обработки и поэтому может присутствовать лишь в незначительных количествах, если вообще присутствовать. Согласно родственному варианту осуществления растворитель, в частности, при использовании растворителя, который является растворимым и в масле, и в воде, может частично или полностью присутствовать в водной фазе ядра. Примером такого растворителя является этанол. Другим примером является Transcutol, который уже упоминался как совместный растворитель.

Следовательно, ядро может содержать матрицу из образующего гидрогель полимера, которая образует непрерывную фазу и дисперсную фазу, включающую в себя активный ингредиент, в частности гидрофобный активный ингредиент, соединение неионного поверхностно-активного вещества с высоким HLB, масло с низким HLB и необязательно совместный растворитель. Необязательно активным ингредиентом может быть гидрофобный активный ингредиент.

Ядро может содержать непрерывную фазу, которая представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу, которая представляет собой или содержит активный ингредиент, необязательно гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин, и масляную фазу, включающую в себя масло и одно или несколько поверхностно-активных веществ, при этом масло и поверхностно-активное вещество имеют HLB до 10. Присутствие поверхностно-активного вещества с HLB до 10, как обнаружили, обеспечивает полезные эффекты при изготовлении композиции, заключающиеся, например, в ингибировании кристаллизации циклоспорина из масляной фазы при смешивании дисперсной фазы с непрерывной фазой для образования коллоида, например эмульсии "масло-в-воде". Такие композиции составляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Присутствие поверхностно-активного вещества с HLB до 10 в масляной фазе может увеличить скорость и/или степень высвобождения активного ингредиента, необязательно гидрофобного активного ингредиента, например циклоспорина, из композиции после перорального введения. Присутствие поверхностно-активного вещества может действовать с поддержанием большей части активного ингредиента, необязательно гидрофобного активного ингредиента, например циклоспорина, в солюбилизированной форме после его высвобождения из композиции в водную среду, такую как находящаяся в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, в частности в толстой кишке.

Ядро может иметь форму твердого коллоида, при этом коллоид включает в себя непрерывную фазу, представляющую собой или включающую в себя образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу, представляющую собой или включающую в себя активный ингредиент, необязательно гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин, и масляную фазу, включающую в себя масло и одно или несколько поверхностно-активных веществ, при этом поверхностно-активное вещество имеет HLB до 10, например HLB в диапазоне 1-10. Фармацевтический состав предпочтительно представляет собой композицию модифицированного высвобождения. Однако ядро можно использовать для обеспечения композиции немедленного высвобождения, например, путем использования ядра без покрытия модифициро-

ванного высвобождения.

Значение HLB поверхностно-активного вещества, присутствующего в масляной фазе, может составлять до 8, до 7, 1-8, 1-7, 1-5, 2-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 3-4, 5-8, 6-8 или 6-7, например значение HLB может составлять приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6 или приблизительно 7. Поверхностно-активным веществом может быть любое поверхностно-активное вещество со значением HLB в диапазонах, описанных выше, например любые поверхностно-активные вещества, описанные в настоящем документе в разделе "Поверхностно-активные вещества" в настоящем документе или в другом месте в описании и примерах.

Поверхностно-активным веществом предпочтительно является неионное поверхностно-активное вещество. Циклоспорин может быть растворен в поверхностно-активном веществе, например циклоспорин может характеризоваться растворимостью более приблизительно 200 мг/г в поверхностно-активном веществе. Таким образом, поверхностно-активное вещество может характеризоваться растворимостью циклоспорина более приблизительно 200 мг/г, необязательно более приблизительно 250 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться растворимостью циклоспорина приблизительно от 200 мг/г приблизительно до 500 мг/г, необязательно приблизительно от 250 мг/г приблизительно до 500 мг/г, приблизительно от 200 мг/г приблизительно до 400 мг/г, приблизительно от 225 мг/г приблизительно до 375 мг/г, приблизительно от 250 мг/г приблизительно до 375 мг/г, приблизительно от 200 мг/г приблизительно до 300 мг/г, приблизительно от 300 мг/г приблизительно до 400 мг/г, приблизительно от 250 мг/г приблизительно до 350 мг/г, приблизительно от 225 мг/г приблизительно до 275 мг/г, приблизительно от 350 мг/г приблизительно до 400 мг/г. Предпочтительно поверхностно-активное вещество характеризуется растворимостью циклоспорина приблизительно от 200 мг/г приблизительно до 400 мг/г или приблизительно от 225 мг/г приблизительно до 375 мг/г. Растворение циклоспорина в поверхностно-активном веществе может быть выполнено согласно протоколу, описанному в Development of a Self Micro-Emulsifying Tablet of Cyclosporine-A by the Liquisolid Compact Technique, Zhao et al. (International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2011, vol. 2(9), 2299-2308), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Поверхностно-активное вещество может иметь HLB до 6 и растворимость циклоспорина от 200 до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество может иметь значение HLB 2-6 (необязательно 3-6) и растворимость циклоспорина приблизительно от 200 мг/г приблизительно до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество может иметь значение HLB 2-6 (необязательно 3-6) и растворимость циклоспорина приблизительно от 250 мг/г приблизительно до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество может иметь значение HLB 2-6 (необязательно 3-6) и растворимость циклоспорина приблизительно от 225 мг/г приблизительно до 275 мг/г. Поверхностно-активное вещество может иметь значение HLB 2-6 (необязательно 3-6) и растворимость циклоспорина приблизительно от 250 мг/г приблизительно до 350 мг/г.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может включать в себя поверхностно-активное вещество, выбранное из глицеридов жирных кислот, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров пропиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров жирной кислоты и молочной кислоты, сложных эфиров сахарозы и жирной кислоты, сорбитановых сложных эфиров жирной кислоты, эфиров полиэтиленгликоля и жирного спирта, эфиров блок-сополимеров этиленоксида-пропиленоксида и полиоксиэтилена; при этом поверхностно-активное вещество имеет значение HLB до 10, до 8 или, в частности, значение HLB, описанное выше, например, от 1 до 8 или от 1 до 4.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать поверхностно-активное вещество, выбранное из глицеридов жирных кислот, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров пропиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров жирной кислоты и молочной кислоты или сложных эфиров сахарозы и жирной кислоты, при этом поверхностно-активное вещество имеет значение HLB до 10, до 8 или, в частности, значение HLB, описанное выше, например от 1 до 8 или от 1 до 4.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать глицерид жирной кислоты, при этом поверхностно-активное вещество имеет значение HLB до 10, до 8 или, в частности, значение HLB, описанное выше, например, от 1 до 8 или от 1 до 4.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать сорбитановый сложный эфир жирной кислоты, например сорбитановый сложный моно-, ди- или триэфир жирной кислоты, и при этом поверхностно-активное вещество имеет значение HLB, описанное выше, например, от 1 до 8 или от 1 до 4. Жирная кислота может представлять собой или может содержать, например, одну или несколько C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub> или C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub> жирных кислот. Жирные кислоты могут быть насыщенными или ненасыщенными. Конкретное поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит сорбитана триолеат (коммерчески доступный как Span 85). Другое конкретное поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит сорбитана монопальмитат (коммерчески доступный как Span 40).

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, предпочтительно сложные эфиры, например, одной или нескольких C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub> или C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub> жирных кислот, при этом кислота может быть насыщенной или ненасыщенной. Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит смесь,

включающую в себя сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и глицериды жирных кислот, при этом жирной кислотой является  $C_{15}$ - $C_{20}$  жирная кислота, которая может быть насыщенной или ненасыщенной.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать соединенную с полиглицеридом жирную кислоту, например полиглицериддиолеат. Следовательно, поверхностно-активное вещество может действовать как эмульгатор и может представлять собой полиглицерил-3-диолеат (например, продукты, продаваемые под товарным знаком Plurol® Oleique).

Массовое отношение поверхностно-активного вещества, имеющего значение HLB до 10, к маслу может составлять приблизительно от 5:1 приблизительно до 1:5, приблизительно от 3:1 приблизительно до 1:2, приблизительно от 3:1 приблизительно до 1:1 или приблизительно от 2,5:1 до 1,5:1. Предпочтительно массовое отношение может составлять приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 2,5:1, приблизительно 3:1, приблизительно 1:1,5 или приблизительно 1:2.

Поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB до 10, может присутствовать в композиции в количестве приблизительно от 5% приблизительно до 20%, приблизительно от 8% приблизительно до 15% или приблизительно от 10% приблизительно до 14% по массе от сухой массы ядра. Следует понимать, что ссылка на "сухую массу ядра" означает массу отличных от воды компонентов, присутствующих в ядре без покрытия.

Маслом может быть любое из масел, описанных в настоящем документе, в частности масел, описанных в разделе "Дисперсная фаза". Масло может представлять собой или может содержать композицию триглицерида с короткой, средней и длинной цепью или их комбинацию. Триглицерид(ы) со средней длиной цепи (МСТ) включает(ют) в себя один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  и  $C_{12}$  жирных кислот. Конкретная масляная фаза представляет собой или содержит масло на основе триглицерида, такое как коммерчески доступное в виде Miglyol™, например, Miglyol™ 810, 812 (триглицерид каприловой/каприновой кислоты); Miglyol™ 818 (триглицерид каприловой/каприновой/линолевой кислоты); Miglyol™ 829 (триглицерид каприловой/каприновой/янтарной кислоты).

Масло может присутствовать в фармацевтическом составе в количестве приблизительно от 2% приблизительно до 25%, приблизительно от 3% приблизительно до 20%, приблизительно от 3% приблизительно до 10% или приблизительно от 5% приблизительно до 10% по массе от сухой массы ядра.

Масляная фаза также может содержать растворитель. Приемлемыми растворителями являются те, которые описаны в настоящем документе в отношении дисперсной фазы, а также являются те, которые приемлемым образом смешиваются как с маслом, так и с водой. Растворитель может присутствовать в композиции в количестве приблизительно от 1 до 30%, приблизительно от 5% приблизительно до 30%, приблизительно от 10% приблизительно до 25% или приблизительно от 12% приблизительно до 22% по массе от сухой массы ядра. Конкретным растворителем является 2-(2-этоксизтокси)этанол (коммерчески доступный, например, как Transcutol™ Р или НР).

Образующий гидрогель полимер может представлять собой или может содержать один или несколько образующих гидрогель полимеров, описанных в настоящем документе, в частности описанных в разделе "Полимерная матрица непрерывной фазы". Предпочтительно образующий гидрогель полимер представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, выбранный из группы, состоящей из желатина, агара, полиэтиленгликоля, крахмала, казеина, хитозана, соевого белка, сафлорового белка, альгинатов, геллановой камеди, каррагинана, ксантановой камеди, фталатированного желатина, сукцина-тированного желатина, целлюлозафталат-ацетата, олеорезина, поливинилацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы, полимеризатов акрилового или метакрилового сложных эфиров и поливинилацетат-фталата, а также какого-либо производного любого из вышеупомянутых; или смесь одного или нескольких таких образующих гидрогель полимеров. Конкретный образующий гидрогель полимер выбран из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, в частности желатина и/или агара, более конкретно желатина. Образующий гидрогель полимер предпочтительно присутствует в ядре в загущенном состоянии, таком, что полимер образует твердую матрицу, в которой диспергируется дисперсная фаза с обеспечением, например, твердого коллоида. Образующий гидрогель полимер предпочтительно является достаточно загущенным для обеспечения ядра, которое является достаточно жестким, чтобы быть обработанным и дополнительно переработанным в дозированную форму или быть покрытым, например, покрытием модифицированного высвобождения, описанным в настоящем документе.

Образующий гидрогель полимер может присутствовать в количестве приблизительно от 20% приблизительно до 70%, приблизительно от 20% приблизительно до 55%, приблизительно от 25% приблизительно до 50%, приблизительно от 30% приблизительно до 50% или приблизительно от 40% приблизительно до 45% по массе от сухой массы ядра.

Непрерывная фаза может предпочтительно содержать пластификатор, в частности, если образующий гидрогель полимер представляет собой или содержит желатин. Конкретным пластификатором является сорбит. Если присутствует, пластификатор может составлять, например, приблизительно до 20% или приблизительно до 10%, предпочтительно приблизительно от 3% приблизительно до 8% или при-

близительно от 4% приблизительно до 6% по массе от сухой массы ядра.

Непрерывная фаза может содержать поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество, присутствующее в непрерывной фазе, предпочтительно отличается от поверхностно-активного вещества, присутствующего в масляной фазе. Приемлемыми поверхностно-активными веществами, которые могут присутствовать в непрерывной фазе, являются описанные в настоящем документе в разделе "Полимерная матрица непрерывной фазы". Следовательно, конкретными поверхностно-активными веществами, которые могут присутствовать в непрерывной фазе, могут быть катионные, амфотерные (цивитерионные) или анионные поверхностно-активные вещества. Предпочтительно поверхностно-активное вещество, присутствующее в непрерывной фазе, представляет собой или содержит анионное поверхностно-активное вещество, более конкретно гидрофильное анионное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество в непрерывной фазе может представлять собой или может содержать по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот, алкилсульфатов и солей желчных кислот, в частности алкилсульфат, например  $C_{10}$ - $C_{22}$ -алкилсульфат, предпочтительно додецилсульфат натрия. Поверхностно-активное вещество, присутствующее в непрерывной фазе, в частности анионное поверхностно-активное вещество, присутствует в композиции в количестве от 0,1 до 6%, например от 0,1 до 5%, от 0,1 до 4%, от 0,1 до 3%, от 1 до 4%, от 1,5 до 4,5% или от 2,5 до 4,5%, предпочтительно в количестве 2-4% по массе от сухой массы ядра.

Циклоспорин А предпочтительно присутствует в композиции в количестве приблизительно от 5% приблизительно до 20%, приблизительно от 8% приблизительно до 15% или приблизительно от 9% приблизительно до 14% по массе от сухой массы ядра.

Согласно конкретному варианту осуществления представлен фармацевтический состав, включающий в себя

ядро, имеющее форму твердого коллоида,

при этом коллоид включает в себя непрерывную фазу, представляющую собой или включающую в себя образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу,

при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит циклоспорин А;

масло, представляющее собой или включающее в себя композицию триглицерида с короткой, средней и длинной цепью, или их комбинацию, например триглицерид каприловой/каприновой кислоты, триглицерид каприловой/каприновой/линолевой кислоты и триглицерид каприловой/каприновой/янтарной кислоты;

одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ со значением HLB до 10, до 8, до 7, 1-8, 1-7, 1-5, 2-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 3-4, 5-8, 6-8 или 6-7, например приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6 или приблизительно 7;

необязательно при этом поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит глицерид жирной кислоты, сорбитановый сложный эфир жирной кислоты или сложный эфир полиэтиленгликоля и жирных кислот; и

необязательно растворитель,

при этом растворитель является смешиваемым и с маслом, и с водой, например 2-(2-этоксипропилокси)этанол,

при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, например образующий гидрогель полимер, представляющий собой или включающий в себя каррагинан, желатин, агар и пектин или их комбинацию, необязательно желатин или агар или их комбинацию, в большей степени необязательно полимер матрицы из образующего гидрогель полимера представляет собой или содержит желатин;

анионное поверхностно-активное вещество, необязательно анионное поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот, алкилсульфатов и солей желчных кислот, в частности алкилсульфата, например  $C_{10}$ - $C_{22}$ -алкилсульфата, предпочтительно додецилсульфата натрия; и

необязательно пластификатор, например сорбит.

Согласно другому варианту осуществления представлен

фармацевтический состав, включающий в себя ядро, имеющее форму твердого коллоида,

при этом коллоид включает в себя непрерывную фазу, представляющую собой или включающую в себя образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу,

при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит

приблизительно от 8% приблизительно до 15% циклоспорино А;

приблизительно от 2% приблизительно до 20%, например приблизительно от 3% приблизительно до 10% масла, представляющего собой или включающего в себя триглицерид каприловой/каприновой кислоты, триглицерид каприловой/каприновой/линолевой кислоты и триглицерид каприловой/каприновой/янтарной кислоты, предпочтительно триглицерид каприловой/каприновой кислоты;

одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ со значением HLB до 10, до 8, до 7, 1-8, 1-7, 1-5, 2-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 3-4, 5-8, 6-8 или 6-7, например, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6 или приблизительно 7;

необязательно при этом поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит глицерид жирной кислоты, сорбитановый сложный эфир жирной кислоты или сложный эфир полиэтиленгли-

коля и жирных кислот, необязательно при этом неионное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве приблизительно от 8% приблизительно до 15%; и

необязательно приблизительно от 12% приблизительно до 22% растворителя, при этом растворитель является смешиваемым и с маслом, и с водой, например 2-(2-этоксизтокси)этанол,

при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит

приблизительно от 30% приблизительно до 70%, например приблизительно от 30% приблизительно до 50% образующего гидрогель полимера, необязательно при этом образующий гидрогель полимер представляет собой или содержит каррагинан, желатин, агар и пектин или их комбинацию, необязательно желатин или агар или их комбинацию, в большей степени необязательно при этом матрица из образующего гидрогель полимера представляет собой или содержит желатин;

анионное поверхностно-активное вещество, необязательно анионное поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот, алкилсульфатов и солей желчных кислот, в частности алкилсульфата, например C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>-алкилсульфата, предпочтительно додецилсульфата натрия, необязательно при этом анионное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве приблизительно от 0,1% приблизительно до 5%, предпочтительно от 2 до 4%; и

необязательно приблизительно до 10% пластификатора, например сорбита;

при этом все проценты являются мас.% от сухой массы ядра.

Согласно другому варианту осуществления представлена перорально вводимая композиция модифицированного высвобождения, включающая в себя ядро, имеющее форму твердого коллоида, при этом коллоид включает в себя непрерывную фазу, представляющую собой или включающую в себя образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу,

при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит

приблизительно от 8% приблизительно до 15% циклоспорина А;

приблизительно от 3% приблизительно до 10% масла, представляющего собой или включающего в себя триглицерид каприловой/каприновой кислоты;

одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ со значением HLB до 7, например 1-7 или 2-4,

при этом поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит глицерид жирной кислоты, сорбитановый сложный эфир жирной кислоты или сложный эфир полиэтиленгликоля и жирных кислот, необязательно при этом неионное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве приблизительно от 8% приблизительно до 15%; и

необязательно приблизительно от 12% приблизительно до 22% растворителя,

при этом растворитель является смешиваемым и с маслом, и с водой, например, 2-(2-этоксизтокси)этанол,

при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит

приблизительно от 30% приблизительно до 50% образующего гидрогель полимера, выбранного из желатина, или агара, или их комбинации, при этом необязательно матрица из образующего гидрогель полимера представляет собой или содержит желатин;

от 0,1% приблизительно до 5%, предпочтительно от 2 до 4% анионного поверхностно-активного вещества, например додецилсульфата натрия; и

необязательно приблизительно до 10% пластификатора, например сорбита,

при этом все проценты являются мас.% от сухой массы ядра.

Согласно конкретному варианту осуществления ядро имеет форму твердого коллоида, включающего в себя непрерывную фазу и дисперсную фазу,

при этом непрерывная фаза содержит образующий гидрогель полимер,

при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит

фармацевтически активный ингредиент, например циклоспорин А или другой гидрофобный активный ингредиент;

моно-, ди- или триглицерид со средней длиной цепи, например триглицерид со средней длиной цепи, в частности, триглицерид каприловой/каприновой кислоты;

полиэтоксилированное касторовое масло и совместный растворитель (например, 2-(этоксизтокси)этанол),

при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит

матрицу из образующего гидрогель полимера, которая представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранной из желатина и агара или их комбинации, более конкретно полимер матрицы из образующего гидрогель полимера представляет собой или содержит желатин;

пластификатор, необязательно пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например, сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности сорбита; и

анионное поверхностно-активное вещество, например по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот, алкилсульфатов и солей желчных кислот, в частности алкилсульфата, например додецилсульфата натрия.



Согласно следующему конкретному варианту осуществления ядро содержит матрицу из образующего гидрогель полимера, включающую в себя желатин в количестве от 300 до 7 00 мг/г,

при этом ядро дополнительно включает в себя активный ингредиент, моно-, ди- или триглицериды со средней длиной цепи (например, триглицерид со средней длиной цепи, в частности триглицерид каприловой/каприновой кислоты), в количестве от 20 до 200 мг/г, и ядро дополнительно содержит следующие компоненты совместный растворитель (например, 2-(этокситокси)этанол), в количестве от 150 до 250 мг/г;

неионное поверхностно-активное вещество в количестве от 80 до 200 мг/г; и

анионное поверхностно-активное вещество в количестве от 15 до 50 мг/г,

при этом массы основаны на сухой массе ядра.

Предпочтительно согласно варианту осуществления в непосредственно предшествующем абзаце активным ингредиентом является циклоспорин и циклоспорин А может присутствовать в количестве от 60 до 180 мг/г, например от 60 до 150 мг/г, от 80 до 120 мг/г или, в частности, от 80 до 100 мг/г. Неионные и анионные поверхностно-активные вещества определены в настоящем документе, например анионное поверхностно-активное вещество, выбранное из алкилсульфатов, карбоксилатов или фосфолипидов (в частности, SDS); или неионное поверхностно-активное вещество, выбранное из сорбитановых поверхностно-активных веществ, PEG-жирных кислот или глицерильных производных жирных кислот или поллоксамеров. Конкретным неионным поверхностно-активным веществом является полиэтокселированное касторовое масло (например, Cremophore EL).

Описанные выше ядра, включающие в себя матрицу из образующего гидрогель полимера и фармацевтически активный ингредиент, в частности циклоспорин А, имеют покрытие, как описано в настоящем документе, с обеспечением состава согласно настоящему изобретению. Конкретным покрытием согласно данным вариантам осуществления является покрытие, включающее в себя

первое покрытие (внутреннее покрытие), которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу;

второе покрытие снаружи первого покрытия, которое представляет собой или содержит покрытие модифицированного высвобождения, в частности pH-независимое покрытие модифицированного высвобождения, более конкретно покрытие, включающее в себя этилцеллюлозу (например, Surelease), еще более конкретно покрытие, включающее в себя этилцеллюлозу и растворимый в воде полисахарид, такой как пектин (например, покрытие из Surelease/пектина, описанное в настоящем документе), и

при этом первое покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет первого покрытия, в диапазоне, выбранном из

(i) от 8 до 12%, например приблизительно 10%; или

(ii) от 4 до 6%, например приблизительно 5%, по массе на основе массы состава до нанесения первого покрытия,

при этом второе покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет второго покрытия, выбранном из

(a) от 10 до 12%, например приблизительно 11% или приблизительно 11,5%; или

(b) от 16 до 18%, например приблизительно 17%, по массе на основе массы состава до нанесения второго покрытия.

Дисперсная фаза может содержать частицы активного ингредиента, диспергированные в матрице. Частицами могут быть микрочастицы (например, размером 1-999 мкм) или наночастицы (например, размером 1-999 нм). В частности, поэтому дисперсная фаза может содержать гидрофобное лекарственное средство в виде частиц, диспергированное в матрице.

Поверхностно-активное вещество.

Состав может содержать один или несколько поверхностно-активных веществ, например поверхностно-активные вещества могут присутствовать в сердцевине (включительно в полимерном матрикесе, формирующем гидрогель, и в дисперсной фазе или в обоих). Поверхностно-активные вещества также могут присутствовать в одном или в нескольких из покрытий, нанесенных на сердцевину.

Подходящие поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, цвиттерионными или неионными. В описании и в пунктах формулы настоящей спецификации термин "поверхностно-активное вещество" используется как сокращение для термина "поверхностно-активное средство". Для целей настоящего описания и пунктов формулы принимается, что существует четыре основных классификации поверхностно-активных веществ; в этой связи поверхностно-активное вещество может быть анионным, катионным, неионным и амфотерным (цвиттерионным). Неионное поверхностно-активное вещество остается целым, не имеет заряда в водных растворах и не диссоциирует на положительные и отрицательные ионы. Анионные поверхностно-активные вещества представляют собой водорастворимые, имеют отрицательный заряд и диссоциируют на положительные и отрицательные ионы при помещении в воду. Отрицательный заряд снижает поверхностное натяжение воды и действует в качестве поверхностно-активного средства. Катионные поверхностно-активные вещества имеют положительный заряд и также диссоциируют на положительные и отрицательные ионы при помещении в воду. В этом случае положительные ионы снижают поверхностное натяжение воды и действуют в качестве поверхностно-активного вещества. Амфотерное (цвиттерионное) поверхностно-активное вещество пред-

полагает положительный заряд в кислотных растворах и действует как катионное поверхностно-активное вещество, или он предполагает отрицательный заряд в щелочном растворе и действует как анионное поверхностно-активное вещество.

Поверхностно-активное вещество(а) могут быть выбраны из анионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний; неионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний; и из сочетания анионного поверхностно-активного вещества (например, одного поверхностно-активного вещества или их множества) и неионного поверхностно-активного вещества (например, одного поверхностно-активного вещества или их множества).

Поверхностно-активные вещества также можно классифицировать в соответствии с их гидрофильно-липофильным балансом (HLB), который представляет собой меру степени, в которой поверхностно-активное вещество является гидрофильным или липофильным, определяемой путем вычисления значений для различных областей молекулы, как описано (первоначально для неионных поверхностно-активных веществ) у Griffin в 1949 и 1954 и позднее у Davies. Способы используют формулу для молекулярной массы целой молекулы и гидрофильной и липофильной частей для получения произвольного (полуэмпирического) масштабирования вплоть до 40, хотя обычный диапазон находится между 0 и 20. Значение HLB, равное 0, соответствует полностью гидрофобной молекуле, а значение 20 будет соответствовать молекуле, состоящей полностью из гидрофильных компонентов. Значение HLB может быть использовано для прогнозирования поверхностно-активных свойств молекулы.

| Значение HLB | Предполагаемые свойства            |
|--------------|------------------------------------|
| от 0 до 3    | противовспенивающее средство       |
| от 4 до 6    | W/O эмульгатор                     |
| от 7 до 9    | увлажняющее средство               |
| от 8 до 18   | O/W эмульгатор                     |
| от 13 до 15  | типичный представитель детергентов |
| от 10 до 18  | солюбилизатор или гидротроп        |

Хотя значения HLB присваиваются поверхностно-активным веществам, отличным от неионных, для которых эта система была изобретена, значения HLB для анионных, катионных, неионных и амфотерных (цвиттерионных) поверхностно-активных веществ могут иметь меньшее значение и часто демонстрируют близкое или сопоставимое число и не являющееся результатом математического вычисления. Поэтому возможно появление поверхностно-активных веществ превышающих "максимум" в 20. Однако значения HLB могут быть применимы для описания требуемых значений HLB для желаемого применения в данной эмульсионной системе с целью достижения хорошего результата.

Неионные поверхностно-активные вещества.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может включать в себя по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из следующих неионных поверхностно-активных веществ.

Поверхностно-активные вещества сложного моноэфира PEG и жирной кислоты, поверхностно-активные вещества сложного диэфира PEG и жирной кислоты, смеси поверхностно-активных веществ сложного моноэфира и сложного диэфира PEG и жирной кислоты, сложные эфиры жирной кислоты, PEG и глицерина, переэтерифицированные продукты масел и спиртов, сложные эфиры жирной кислоты низших спиртов, полиглицеринизированные жирные кислоты, сложные эфиры жирной кислоты пропиленгликоля, поверхностно-активные вещества моно- и диглицеридов, стероидные поверхностно-активные вещества и стероидные производные, сложные эфиры жирной кислоты PEG и сорбитана, сложные эфиры жирной кислоты сорбитана, простые алкилэфиры полиэтиленгликоля, поверхностно-активные вещества сложного эфира сахаров, поверхностно-активные вещества алкилфенола полиэтиленгликоля, блок-сополимеры POE-POP, соли жирной кислоты, соли желчных кислот, фосфолипиды, сложные эфиры фосфорной кислоты, карбоксилаты, ациллактаты, сульфаты и сульфонаты, и катионные поверхностно-активные вещества.

Поверхностно-активное вещество сложного моноэфира PEG и жирной кислоты, например монолаурат PEG 4-100, моноолеат PEG 4-100, моностеарат PEG 4-100, лаурат PEG, олеат PEG, стеарат PEG и рицинолеат PEG. Поверхностно-активное вещество сложного диэфира PEG и жирной кислоты, например дилаурат PEG; диолеат PEG, дистеарат PEG, дипальмитат PEG. Смесь сложных моно- и диэфиров PEG и жирной кислоты.

Сложный эфир жирной кислоты PEG и глицерина, например глицериллаурат PEG, глицерилстеарат PEG, глицерилолеат PEG.

Сложные эфиры жирной кислоты PEG и сорбитана, например сорбитанлаурат PEG, сорбитанмонолаурат PEG, сорбитанмонопальмитат PEG, сорбитанмоностеарат PEG, сорбитантристеарат PEG, сорбитантетрастеарат PEG, сорбитанмоноолеат PEG, сорбитанолеат PEG, сорбитантриолеат PEG, сорбитантетраолеат PEG, сорбитанмоноизоолеат PEG, сорбитгексаолеат PEG, сорбитгексастеарат PEG.

Сложные эфиры жирной кислоты и пропиленгликоля, например монокаприлат пропиленгликоля, монолаурат пропиленгликоля, олеат пропиленгликоля, миристал пропиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля, гидроксистеарат пропиленгликоля, рицинолеат пропиленгликоля, изостеарат пропиленгликоля, моноолеат пропиленгликоля, дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля, диоктаноат пропиленгликоля, каприлат/капрат пропиленгликоля, дилаурат пропиленгликоля, дистеарат пропиленгликоля, дикаприлат пропиленгликоля, дикапрат пропиленгликоля.

Сложный эфир жирной кислоты и сорбитана, например монолаурат сорбитана, монопальмитат сорбитана, моноолеат сорбитана, моностеарат сорбитана, триолеат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, тристеарат сорбитана, моноизоолеат сорбитана, сесквистеарат сорбитана.

Сложные эфиры жирной кислоты и низших спиртов, например этилолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, этиллинолеат, изопропилнолеат.

Полиоксиэтилен-полиоксипропилен блок-сополимеры, например полксамер 105, полксамер 108, полксамер 122, полксамер 123, полксамер 124, полксамер 181, полксамер 182, полксамер 183, полксамер 184, полксамер 185, полксамер 188, полксамер 212, полксамер 215, полксамер 217, полксамер 231, полксамер 234, полксамер 235, полксамер 237, полксамер 238, полксамер 282, полксамер 284, полксамер 288, полксамер 331, полксамер 333, полксамер 334, полксамер 335, полксамер 338, полксамер 401, полксамер 402, полксамер 403, полксамер 407.

Полиглицеринизированные жирные кислоты, например полиглицерилстеарат, полиглицерилолеат, полиглицерилизостеарат, полиглицериллаурат, полиглицерилрицинолеат, полиглицериллинолеат, полиглицерилпентаолеат, полиглицерилдиолеат, полиглицерилдистеарат, полиглицерилтриолеат, полиглицерилсептаолеат, полиглицерилтетраолеат, полиглицерилдекаизоолеат, полиглицерилдекаолеат, полиглицерилмоноолеат, диолеат, полиглицерилполирицинолеат.

Простые алкилэфиры PEG, например, простой PEG олеиловый эфир, простой PEG лауриловый эфир, простой PEG цетиловый эфир, простой PEG стеариловый эфир.

PEG алкилфенолы, например простой PEG нонилфеноловый, PEG октилфеноловый эфир.

Переэтерифицированные продукты спирта или полиспирта с природными или гидрогенизированными маслами, например PEG касторовое масло, PEG гидрогенизированное касторовое масло, PEG кукурузное масло, PEG миндальное масло, PEG масло косточки абрикоса, PEG оливковое масло, PEG-6 арахисовое масло, PEG гидрогенизированное масло кокосового ореха, PEG масло кокосового ореха, PEG триолеин, PEG глицериды кукурузы, PEG глицериды миндаля, PEG триолеат, PEG каприловый/каприновый триглицерид, лауроилмакроголглицерид, стеароилмакроголглицерид, сложные моно, ди, три, тетраэфиры растительных масел и сорбита, тетраизоолеат пентаэритритила, дистеарат пентаэритритила, тетраолеат пентаэритритила, тетрастеарат пентаэритритила, тетракаприлат/тетракапрат пентаэритритила, тетраоктаноат пентаэритритила.

Жирорастворимые витамины, например, витамины А, D, Е, К и их изомеры, аналоги и производные. Производные включают, например, сложные эфиры органических кислот указанных жирорастворимых витаминов, например, сложные эфиры витамина Е или витамина А и янтарной кислоты. Производные указанных витаминов включают токоферилсукцинат PEG-1000 (витамин Е ТPGS) и другие производные токоферилсукцината PEG с различными молекулярными массами PEG фрагмента, например PEG 100-8000.

Стерины и производные стерина (например, этерифицированные или этерифицированные стеринны, как например, PEGилированные стеринны), например холестерин, ситостерин, ланостерин, простой эфир PEG холестерина, PEG холестеранол, фитостерин, PEG фитостерин.

Сложные эфиры сахаров, например дистеарат сахарозы, дистеарат/моностеарат сахарозы, дипальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, монопальмитат сахарозы, монолаурат сахарозы, алкилглюкозид, алкилмальтозид, алкилмальтотриозид, алкилгликозиды, производные и другие типы сахаров - глюкоамиды.

Карбоксилаты (в частности, сложные эфиры карбоксилата), например карбоксилаты простого эфира, сукцинированные моноглицериды, стеарилфумарат натрия, гидросукцинированный стеароилпропиленгликоль, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кислоты и моно- и диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты и моно-, диглицеридов, глицерил-лакто сложные эфиры жирных кислот; ациллактилаты: сложные эфиры молочной кислоты и жирных кислот, кальций/натрий стеароил-2-лактат, кальций/натрий стеароиллактат, альгинатные соль, альгинат пропиленгликоля.

Моноглицерид, диглицерид или триглицерид жирной кислоты или их сочетание.

Анионные поверхностно-активные вещества.

Анионные поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из следующих анионных поверхностно-активных веществ.

Соли жирных кислот и соли желчных кислот, например капроат натрия, каприлат натрия, капрат

натрия, лаурат натрия, миристал натрия, миристолат натрия, пальмитат натрия, пальмитолеат натрия, олеат натрия, рицинолеат натрия, линолеат натрия, линоленат натрия, стеарат натрия, лаурилсульфат натрия, тетрадецилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; холат натрия, таурохолат натрия, гликохолат натрия, дезоксихолат натрия, тауродезоксихолат натрия, гликодезоксихолат натрия, урсодезоксихолат натрия, хенодезоксихолат натрия, таурохенодезоксихолат натрия, гликохенодезоксихолат натрия, холилсаркозинат натрия, N-метилтаурохолат натрия.

Фосфолипиды, например, яичный/соевый лецитин, кардиолипин, сфингомиелин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидная кислота, фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин.

Сложные эфиры фосфорной кислоты, имеющие общую формулу  $RO-PO_3^+M^+$ , в которой R группа представляет собой группу, формирующую сложный эфир, например алкильную, алкенильную или арильную группу, необязательно замещенную PEG фрагментом, посредством которого алкильная, алкенильная или арильная группа соединяется с фосфатным фрагментом. R может представлять собой остаток длинной цепи (например, >C9) спирта или фенола. Конкретные примеры включают диэтаноламмоний полиоксиэтилен-10-олеилэфир фосфат, эстерифицированные продукты жирных спиртов или этоксилаты жирного спирта с фосфорной кислотой или ангидридом.

Сульфаты или сульфонаты (в частности, их сложные эфиры), например этоксилированные алкилсульфаты, алкилбензолсульфоны,  $\alpha$ -олефинсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты, алкилглицерилэфир сульфонаты, октилсульфосукцинат динатрия, динатрия ундециленамидео-МЕА-сульфосукцинат, алкилфосфаты и алкилэфир фосфаты.

Катионные поверхностно-активные вещества.

Катионные поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из следующих катионных поверхностно-активных веществ.

Бромид гексадецилтриаммония, хлорид додециламмония, соли алкилбензилдиметиламмония, соли диизобутилфеноксидиметилбензиламмония, соли алкилпиридиния; бетаины (триалкилглицин): лаурилбетаин (N-лаурил, N,N-диметилшлицин); этоксилированные амины: полиоксиэтилен-15 кокосовый амин, алкил-амины/диамины/четвертичные амины и сложный алкилэфир.

Эмульгаторы.

Поверхностно-активное вещество может действовать в качестве эмульгатора. Такие поверхностно-активные вещества включают неионные эмульгаторы, например, выбранные из смеси трицетарет-4-фосфата, этиленгликоль пальмитостеарата и диэтиленгликоль пальмитостеарата (например, реализованных под торговым названием SEDFOS™ 75); сложных эфиров сорбитана, например сорбитан моноолеата, сорбитан монолаурата, сорбитан монопальмитата, сорбитан моностеарата (например, продукты реализованные под торговым названием Span®), PEG-8 пчелиного воска, например, реализованного под торговым названием Apifil®; смеси цетилового спирта, цетет-20 и стеарет-20 (например, Emulcire™ 61 WL 2659); смеси глицерилмоностеарата EP/NF и PEG-75 пальмитостеарата (например, Gelto™ 64); смеси PEG-6 стеарата и PEG-32 стеарата (например, Tefose® 1500); смеси PEG-6 пальмитостеарата, этиленгликоль пальмитостеарата и PEG-32 пальмитостеарата (например, Tefose 63); триглицерин диистеарата (например, продукты, реализованные под торговым названием Plurol Diisostearique ®); полиглицерил-3 диолеата (например, продукты, реализованные под торговым названием Plurol® Oleique).

Другие наполнители.

Состав необязательно содержит одно или несколько из следующих дополнительных веществ или категорий веществ. Например, состав может содержать

протективное средство, такое как, например, ингибитор протеолитического фермента или протектор, защищающий от кислотной деструкции, или оба средства (например, щелочь, в частности гидроксид натрия);

адгезивное средство, такое как, например, муко- или био-адгезивное средство;

наполнители для максимального увеличения растворимости активного ингредиента;

наполнители для максимального увеличения проницаемости активного ингредиента в желудочно-кишечный тракт.

Типичные наполнители для усиления проницаемости эпителиального барьера включают без ограничения каприлат натрия, додеканоат натрия, пальмитат натрия, SNAC, хитозан и его производные, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, полиэфиры, соли желчных кислот, фосфолипиды, алкилполиглюкозиды, ингибиторы гидроксилазы, антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту) и/или доноры оксида азота. Предшествующий список представляет особый интерес с точки зрения усиления проницаемости в подвздошной кишке.

Что касается усиления проницаемости в толстом кишечнике, типичные наполнители включают без ограничения каприлат натрия, додеканоат натрия, пальмитат натрия, SNAC, хитозан и его производные, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, полиэфиры, соли желчных кислот, фосфолипиды, алкилполиглюкозиды, ингибиторы гидроксилазы, антиоксиданты и/или доноры оксида азота, включая группы доноров оксида азота, ковалентно присоединенные к различным фармацевтически активным ингредиентам.

Состав может также содержать наполнители для усиления терапевтического потенциала активного ингредиента, например циклоспорина А или другого иммуносупрессанта, в подвздошной кишке или толстом кишечнике, включая без ограничения ограничители всасывания, эфирные масла, такие как, например, омега 3 масла, экстракты природных растений, таких как, например, ним, ионно-обменные смолы, конъюгационные линкеры, распадающиеся под действием бактерий, такие как, например, азосвязи, полисахариды, такие как, например, амилоза, гуаровая камедь, пектин, хитозан, инулин, циклодекстрины, хондроитин сульфат, декстраны, гуаровая камедь и камедь бобов рожкового дерева, ингибиторы ядерного фактора каппа В, кислоты, такие как, например, фумаровая кислота, лимонная кислота и другие, а также их модификации.

Состав может также содержать наполнители для снижения системных побочных эффектов, ассоциированных со всасыванием конкретного активного ингредиента, например циклоспорина или других иммуносупрессантов, в желудочно-кишечном тракте, например в тонком кишечнике, включая без ограничения антиоксиданты, такие как, например, куркуминоиды, флаваноиды, или более конкретно включая куркумин, бета-каротин,  $\alpha$ -токоферол, аскорбат или лазароид.

Состав может также или помимо этого содержать антиоксиданты (такие как, например, аскорбиновая кислота или ВНТ бутилгидрокситолуол), средства, маскирующие вкус, или светочувствительные компоненты, или светозащитные компоненты. Антиоксиданты могут быть включены в состав водной фазы (например, гидрофильные антиоксиданты) или дисперсной фазы сердцевины (например, гидрофобные антиоксиданты, такие как, например, витамин Е), например, вплоть до 1% по массе, предпочтительно между 0,01 и 0,50% по массе, более предпочтительно между 0,10 и 0,2 0% по массе.

Состав может также содержать иммуноукрепляющие питательные вещества, такие как витамины А/В/С/Е; каротиноиды/бета-каротин и железо, марганец, селен, цинк, особенно если состав содержит иммуносупрессант, как в случае иммуносупрессанта, нацеленного на подвздошную кишку и/или толстый кишечник, например толстый кишечник. Такие питательные вещества могут присутствовать в составе, или, если состав имеет покрытие, например если он в форме гранулы, питательные вещества могут быть включены в состав покрытия.

Состав может также включать другие хорошо известные наполнители, используемые в фармацевтических составах, включая красители, средства маскирующие вкус, разбавители, начинки, связующие вещества и т.п. Присутствие таких необязательных дополнительных компонентов будет, конечно, зависеть от конкретной вводимой лекарственной формы.

Активные ингредиенты.

Активные ингредиенты, подходящие для использования в фармацевтических композициях и способах согласно настоящему изобретению особо не ограничены, поскольку указанные композиции на удивление позволяют доставлять активные ингредиенты с самыми различными физико-химическими свойствами, хотя все еще характеризующиеся более высоким суммарным высвобождением активного ингредиента из состава и/или более высокой скоростью высвобождения активного ингредиента по сравнению с составом, который не имеет покрытия. Активный ингредиент может быть гидрофильным, липофильным, амфифильным или гидрофобным. Активный ингредиент может быть растворен в составе. Активный ингредиент может быть суспендирован в составе. Активные ингредиенты могут представлять собой любое соединение или смесь соединений, имеющих терапевтическое или другое значение при введении животному, особенно человеку или другому млекопитающему (составы согласно настоящему изобретению предназначены, в частности, для введения людям или другим млекопитающим), например лекарства, питательные вещества, лечебно-косметические средства, диагностические средства, питательные средства. В частности, активный ингредиент представляет собой фармацевтически активный. Следует оценить, что классификация активного ингредиента, как гидрофильного или гидрофобного, может изменяться в зависимости от конкретных используемых солей, изомеров, аналогов и производных. Активный ингредиент может представлять собой ингредиент, упомянутый в примерах настоящей спецификации.

Активный ингредиент может быть гидрофобным. Гидрофобные активные ингредиенты представляют собой соединения с небольшой растворимостью в воде или не растворимые в воде. Истинные растворимости в воде (т.е. растворимость в воде для неионизированных форм) для гидрофобных активных ингредиентов может составлять менее чем приблизительно 1% по массе и, как правило, менее чем приблизительно 0,1 или 0,01% по массе. Активный ингредиент представляет собой, в частности, гидрофобное лекарство.

Подходящие гидрофобные активные ингредиенты не ограничиваются терапевтической категорией и могут представлять собой, например, анальгетики, противовоспалительные средства, противогельминтные средства, антиаритмические средства, антибактериальные средства, противовирусные средства, антикоагулянты, антидепрессанты, противодиабетические средства, антиэпилептические средства, противогрибковые средства, противопаразитарные средства, антигипертензивные средства, противомаларийные средства, противомигренозные средства, антиму斯卡риновые средства, антинеопластические средства, средства, улучшающие эректильную дисфункцию, иммуносупрессанты, антипротозойные средства, антигистаминные средства, анксиолитические средства, седативные средства, снотворные средства, нейролептики, бета-блокаторы, сердечные инотропные средства, кортикостероиды, диуретики, ан-

типаркинсонические средства, желудочно-кишечные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов, ингибиторы гидроксилазы (например, ингибиторы аспарагинилгидроксилазы, ингибиторы пролилгидроксилазы), кератолитики, средства, регулирующие липидный обмен, антиангинальные средства, ингибиторы СОХ-2, ингибиторы лейкотриенов, макролиды, мышечные релаксанты, питательные средства, опиоидные анальгетики, ингибиторы протеаз, половые гормоны, стимуляторы, мышечные релаксанты, антиостеопорозные средства, средства против ожирения, корректоры нарушений когнитивных функций, средства против недержания мочи, питательные масла, средства против доброкачественной гипертрофии простаты, незаменимые жирные кислоты, заменимые жирные кислоты и их смеси.

Более конкретно не ограничивающие примеры подходящих гидрофобных активных ингредиентов представляют собой ацитретин, альбендазол, альбутерол, аминоклутетимид, амиодарон, амлодипин, амфетамин, амфотерицин В, аторвастатин, атоваквон, азитромицин, баклофен, беклометазон, бенезеприл, бензонатат, бетаметазон, бикалутамид, будесонид, бупропион, бусульфат, бутенафин, кальцифедол, кальцитриол, камптотецин, кандесартан, капсаицин, карбамазепин, каротины, целекоксиб, церивастатин, цетиризин, хлорфенирамин, холекальциферол, цилостазол, циметидин, циннаризин, ципрофлоксацин, цизаприд, клэритромицин, клемастин, кломифен, кломипрамин, клопидогрел, кодеин, коэнзим Q10, циклобензаприл, циклоспорины, даназол, дантролен, дексхлорфенирамин, диклофенак, дикумарол, дигоксин, дегидроэпиандростерон, дигидроэрготамин, дигидротахистерол, диритромицин, DMOG, донезепил, эфавиренз, эпосартан, эргокальциферол, эрготамин, источники незаменимых жирных кислот, этодолак, этопозид, фамотидин, фенофибрат, фентанил, фексофенадин, финастерид, флуконазол, флурбипрофен, флувастатин, фосфенитоин, фроватриптан, флуразолидон, габапентин, гемфиброзил, глибенкламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гризеофульвин, галофантрин, ибупрофен, ирбесартан, иринотекан, изосорбид динитрат, изотретиноин, итраконазол, ивермектин, кетоконазол, кеторолак, ламотригин, лансопризол, лефлуномид, лизиноприл, лоперамид, лоратадин, ловастатин, L-трироксин, лютеин, ликопен, медроксипрогестерон, мифепристон, мефлоквин, мегестрол ацетат, метадон, метоксален, метронидазол, миконазол, мидазолам, миглитол, миноксидил, митоксантрон, монтелукаст, набуметон, нальбуфин, наратриптан, нелфинавир, нифедипин, нилсоледипин, нилутанид, нитрофурантоин, низатидин, омепразол, опревелкин, эстрадиол, оксапрозин, паклитаксел, паракальцитол, пароксетин, пентазоцин, пиоглитазон, пизофетин, правастатин, преднизолон, пробукол, прогестерон, псевдоэфедрин, пиридин, рабепразол, ралоксифен, рофекоксиб, репаглинид, рифабутин, рифапентин, римексолол, ритановир, ризатриптан, росиглитазон, саквинавир, сертралин, сибутрамин, силденафил цитрат, симвастатин, сиrolimus, спиронолактон, стероиды, суматриптан, такрин, такролимус, тамоксифен, тамсулозин, таргретин, тазаротен, телмисартан, тенипозид, тербинафин, теразозин, тетрагидроканнабинол, тиагабин, тиклопидин, тирофибран, тизанидин, топирамат, топотекан, торемифен, трамадол, третиноин, троглитазон, тровафлоксацин, убидекаренон, валсартан, венлафаксин, вертепорфин, вигабатрин, витамин А, витамин D, витамин Е, витамин К, зафирлукаст, зилейтон, золмитриптан, золпидем и зопиклон. Конечно, также могут быть использованы соли, изомеры и производные вышеперечисленных гидрофобных активных ингредиентов, а также их смеси.

Среди вышеперечисленных гидрофобных активных ингредиентов следует особо упомянуть целекоксиб, циклоспорины и особенно циклоспорин А, сиrolimus, стероиды, такролимус, их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и производные и их смеси.

Активный ингредиент может быть гидрофильным. Амфифильные соединения также включены в пределах класса гидрофильных активных ингредиентов. Истинные растворимости в воде для гидрофильных активных ингредиентов составляют более чем приблизительно 0,1% по массе и, как правило, более чем приблизительно 1% по массе. Гидрофильный активный ингредиент представляет собой, в частности, гидрофильное лекарство. Гидрофильный активный ингредиент может представлять собой лечебно-косметическое средство, диагностическое средство или питательное средство.

Подходящие гидрофильные активные ингредиенты не ограничиваются терапевтической категорией и могут представлять собой, например, анальгетики, противовоспалительные средства, противогельминтные средства, антиаритмические средства, антибактериальные средства, противовирусные средства, антикоагулянты, антидепрессанты, противодиабетические средства, антиэпилептические средства, противогрибковые средства, противоподагрические средства, антигипертензивные средства, противомаларийные средства, противомигренозные средства, антиму斯卡риновые средства, антинеопластические средства, средства, улучшающие эректильную дисфункцию, иммуносупрессанты, антипротозойные средства, антигистаминные средства, анксиолитические средства, седативные средства, снотворные средства, нейролептики, бета-блокаторы, сердечные инотропные средства, кортикостероиды, диуретики, антипаркинсонические средства, желудочно-кишечные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов, ингибиторы гидроксилазы (например, ингибиторы аспарагинилгидроксилазы, ингибиторы пролилгидроксилазы), кератолитики, средства, регулирующие липидный обмен, антиангинальные средства, ингибиторы СОХ-2, ингибиторы лейкотриенов, макролиды, мышечные релаксанты, питательные средства, опиоидные анальгетики, ингибиторы протеаз, половые гормоны, стимуляторы, мышечные релаксанты, антиостеопорозные средства, средства против ожирения, корректоры нарушений когнитивных функций, средства против недержания мочи, питательные масла, средства против доброкачественной гипертрофии

простаты, незаменимые жирные кислоты, заменимые жирные кислоты и их смеси.

Аналогичным образом, гидрофильный активный ингредиент может представлять собой цитокин, пептидомиметик, пептид, белок, анатоксин, сыворотку, антитело, вакцину, нуклеозид, нуклеотид, часть генного материала, нуклеиновую кислоту или их смеси.

Более конкретно не ограничивающие примеры подходящих гидрофильных активных ингредиентов представляют собой акарбозу; ацикловир; ацетилцистеин; ацетилхолина хлорид; алатрофлоксацин; алендронат; аглюцеразу; амантадин гидрохлорид; амбеноний; амифостин; амилорида гидрохлорид; аминокaproновую кислоту; амфотерицин В; антигемофильный фактор (человека), антигемофильный фактор (свиной); антигемофильный фактор (рекомбинантный), апротинин; аспарагиназу; атенолол; атракурия безилат; атропин; азитромицин; азтреонам; BCG вакцину; бацитрацин; бекалермин; белладонну; бепридила гидрохлорид; блеомицина сульфат; кальцитонин человека; кальцитонин лосося; карбоплатин; капецитабин; капреомицина сульфат; цефамандола нафат; цефазолин натрия; цефеприма гидрохлорид; цефиксим; цефоницид натрия; цефоперазон; цефотетан динатрия; цефотаксим; цефокситин натрия; цефтизоксим; цефтриаксон; цефуроксима аксетил; цефалексин; цефепирин натрия; вакцину против холеры; хорионический гонадотропин; цидофовир; цисплатин; кладрибин; клидиния бромид; клиндамицин и производные клиндамицина; ципрофлоксацин; клондронат; колестиметат натрия; колестилина сульфат; кортикотропин; косинтропин; кромолин натрия; цитарабин; далтепарин натрия; данапароид; десферриоксамин; денилейкин дифлитокс; десмопрессин; диатризоат меглумин и диатризоат натрия; дицикломин; диданозин; диритромицин; допамина гидрохлорид; дорназу альфа; доксакурия хлорид; доксорубин; этидронат динатрия; эналаприлат; энкефалин; эноксапарин; эноксаприл натрия; эфедрин; эпинефрин; эпоэтин альфа; эритромицин; эсмолола гидрохлорид; фактор IX; фамцикловир; флударабин; флуоксетин; фоскарнет натрия; ганцикловир; колониестимулирующий фактор гранулоцитов, гранулоцитарно-макрофагальный стимулирующий фактор; гормоны роста рекомбинантные человеческие; гормон роста бычий; гентамицин; глюкагон; гликопиролат; гонадотропин рилизинг-гормон и его синтетические аналоги; GnRH; гонадорелин; грепафлоксацин; вакцину на основе конъюгата гемофильной палочки В; инактивированную вакцину против вируса гепатита А; инактивированную вакцину против вируса гепатита В; гепарин натрия; гидралазин, индинавира сульфат; вакцину против вируса гриппа; интерлейкин-2; интерлейкин-3; человеческий инсулин, инсулин лизпро; свиной инсулин; инсулин NPH; инсулин аспарт; инсулин гларгин; инсулин детемир; интерферон альфа; интерферон бета; ипратропия бромид; ифосфамид; вакцину против вируса японского энцефалита; ламивудин; лейковорин кальций; лейпролида ацетат, левофлоксацин; линкомицин и производные линкомицина; лобукавир; ломефлоксацин; лоракарбеф; маннит; вакцину против вируса кори; менингококковую вакцину; менотропины; мепензолат бромид; мезаламин; метенамин; метотрексат; метскополамин; метформина гидрохлорид; метопролол; мезоциллин натрия; мивакурия хлорид; вакцину против вируса паротита; недокромил натрия; неостигмина бромид; неостигмина метилсульфат; нейронтин; норфлоксацин; октреотида ацетат; офлоксацин; олпадронат; окситоцин; памидронат динатрия; панкурония бромид; пароксетин; перфлоксацин; пентамида изетионат; пентостатин; пентоксифиллин; перицикловир; пентагастрин; пентоламина мезилат; фенилаланин; физостигмина салицилат; вакцину против чумы; пиперациллин натрия; человеческий фактор роста тромбоцитов; пневмококковую поливалентную вакцину; инактивированную вакцину против вируса полиомиелита; живую вакцину против вируса полиомиелита (OPV); полимиксина В сульфат; пралидоксима хлорид; прамлинтид, прегабалин; пропafenон; пропенталина бромид; пиридостигмина бромид; вакцину против бешенства; резидронат; рибавирин; римантадина гидрохлорид; вакцину против ротавируса; салметерола ксинафоат; синеалид; вакцину от натуральной оспы; солатол; соматостатин; спарфлоксацин; спектиномицин; ставудин; стрептокиназу; стрептозоцин; суксаметония хлорид; такрина гидрохлорид; тербуталина сульфат; тиопету; тикарциллин; тилудронат; тимолол; тканевой активатор плазминогена; TNFR:Fc; TNK-tPA; трандолаприл; триметрексата глюконат; троспектиномицин; тровафлоксацин; тубокурарина хлорид; фактор некроза опухоли; живую тифозную вакцину; мочевины; урокиназу; ванкомицин; валацикловир; валсартан; живую вакцину против вируса ветряной оспы; вазопрессин и производные вазопрессина; векурония бромид; винбластин; винкристин; винорелбин; витамин B12; варфарин натрия; вакцину против желтой лихорадки; залцитабин; занамивир; золендронат; зидовудин; их фармацевтически приемлемый соли, изомеры и производные; и их смеси.

Среди вышеперечисленных гидрофильных активных ингредиентов следует особо упомянуть гидралазин и месаламин.

Необязательно активный ингредиент может представлять собой циклоспорин А, гидралазин, месаламин или целекоксиб.

Форма, размер и геометрия.

Состав согласно настоящему изобретению может быть сформирован в виде неограниченного количества форм и размеров. В разделе ниже, описывающем процесс приготовления состава, даны различные способы, включая вливание или введение жидкой дисперсии в форму, где она затвердевает или может подвергаться затвердеванию. Следовательно, состав может быть приготовлен в любой желаемой форме путем создания подходящей формы (например, в форме диска, пилюли или таблетки). Однако использование формы не является существенно важным. Например, состав может быть сформирован в виде листа,

например, в результате вливания жидкой дисперсии на плоскую поверхность, где она затвердевает или может подвергаться затвердеванию.

Предпочтительно состав может быть в форме сфер или сфероподобных форм, приготовленных как описано ниже. Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению находится в виде практически сферической формы, безшовных минигранул. Отсутствие швов на поверхности минигранул является преимуществом, например, в последующих процессах, например при нанесении покрытия, поскольку это позволяет более однородное нанесение покрытия, растекаемость и т.п. Отсутствие швов на минигранулах также усиливает однородность растворения гранул.

Предпочтительный диапазон размеров или диаметров минигранул согласно настоящему изобретению можно выбирать для того, чтобы избежать задержки в желудке после перорального введения минигранул. Большие лекарственные формы задерживаются в желудке в течении различных периодов времени и проходят через сфинктер привратника только вместе с пищей, тогда как меньшие частицы проходят через сфинктер привратника независимо от пищи. Выбор подходящего размерного диапазона (см. ниже) дает, таким образом, более стабильный терапевтический эффект после введения препарата. По сравнению с одной большой монолитной пероральной формой, такой как, например, традиционная спрессованная пилюля, популяция гранул, высвобождаемых в желудочно-кишечном тракте (как предусмотрено лекарственной формой согласно настоящему изобретению), позволяет большее распространение в просвете кишечника, таким образом усиливая всасывание посредством воздействия на большую эпителиальную площадь, и достигает большей площади местного покрытия в определенных частях желудочно-кишечного тракта, например в толстом кишечнике. Снижение продолжительности нахождения в илеоцекальном соединении представляет собой другое потенциальное преимущество.

Состав согласно настоящему изобретению представляет собой предпочтительно монолитный, что означает внутренне (т.е. в поперечном сечении) гомогенный, исключая возможную тонкую обшивку матричного вещества и исключая любые покровные слои.

Минигранулы, предусмотренные составом согласно настоящему изобретению, как правило, варьируют в диаметре от 0,5 до 10 мм с верхним пределом предпочтительно 5 мм, например 2,5 мм. Особенно подходящий верхний предел составляет 2 или 1,7 мм. Нижний предел может быть, предпочтительно, 1 мм, например 1,2 мм, более предпочтительно от 1,3 мм, наиболее предпочтительно от 1,4 мм. Согласно одному варианту осуществления диаметр составляет от 0,5 до 2,5 мм, например от 1 до 3 мм, от 1 до 2 мм, от 1,2 до 3 мм или от 1,2 до 2 мм. Минигранулы могут иметь диаметр не более чем 2,5 мм независимо от их минимального размера. Гранулы могут иметь диаметр не более чем 2 мм независимо от их минимального размера.

Минигранула, как описано в настоящем документе, может иметь соотношение сторон не более чем 1,5, например не более чем 1,3, например не более чем 1,2 и, в частности, от 1,1 до 1,5, от 1,1 до 1,3 или от 1,1 до 1,2. Популяция минигранул, как описано в настоящем документе, например по меньшей мере 10 гранул, может иметь среднее соотношение сторон не более чем 1,5, например, не более чем 1,3 например, не более чем 1,2 и, в частности, от 1 до 1,5, от 1 до 1,3 или от 1 до 1,2. Соотношения сторон, упомянутые в этом параграфе необязательно применимы к минигранулам с покрытием и необязательно применимы к минигранулам без покрытия. Среднее соотношение сторон подходящим образом определяют для популяции минигранул, например по меньшей мере 10 гранул, с использованием анализатора размера частиц, например Еуесоп™ анализатор частиц Innopharma Labs, Dublin 18, Ireland.

Таким образом, минигранулы согласно настоящему раскрытию могут иметь размер, как раскрыто выше, и соотношение сторон от 1 до 1,5. Гранулы согласно настоящему раскрытию могут иметь размер, как раскрыто выше, и соотношение сторон не более чем 1,3, например не более чем 1,2 и, в частности, от 1,1 до 1,5, от 1,1 до 1,3 или от 1,1 до 1,2.

Размер гранулы (диаметр) может быть измерен посредством любой подходящей методики, например микроскопии, просеивания, осаждения, способа зон оптического считывания, способа зон электрического считывания или лазерного светорассеяния. Для целей настоящего описания размер гранулы измеряли посредством аналитического просеивания в соответствии USP General Test <786> Method I (USP 24-NF 18 (U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2000), p. 1965-1967).

Согласно вариантам осуществления минигранулы согласно настоящему изобретению являются монодисперсными. Согласно другим вариантам осуществления минигранулы согласно настоящему изобретению не являются монодисперсными. Под термином "монодисперсный" подразумевается, что для популяции гранул (например по меньшей мере 100, более предпочтительно по меньшей мере 1000) минигранулы имеют коэффициент вариации (CV) их диаметров 35% или менее, необязательно 25% или менее, например 15% или менее, как например 10% или менее и необязательно 8% или менее, например 5% или менее. Конкретный класс полимерных гранул имеет CV 25% или менее. CV, на который ссылаются в настоящей спецификации, определяют как 100-кратное (стандартное отклонение) деленное на среднее, где "среднее" представляет собой средний диаметр частиц и стандартное отклонение представляет собой стандартное отклонение размера частиц. Такое определение CV осуществимо с использованием сетчатого фильтра.

Настоящее изобретение включает минигранулы, имеющие CV 35% и средний диаметр от 1 до 2 мм,



например 1,5 мм.

Настоящее изобретение также включает минигранулы, имеющие CV 20% и средний диаметр от 1 до 2 мм, например 1,5 мм, а также минигранулы, имеющие CV 10% и средний диаметр от 1 до 2 мм, например 1,5 мм. Согласно одному классу вариантов осуществления 90% минигранул имеют диаметр от 0,5 до 2,5 мм, например от 1 до 2 мм.

Лекарственные формы.

Состав согласно настоящему изобретению приготавливают в виде перорально вводимой лекарственной формы, подходящей для фармацевтического использования. Согласно указанным вариантам осуществления, в которых состав представлен в форме минигранулы, настоящее изобретение предусматривает лекарственную форму, содержащую множество минигранул, например в виде капсулы, таблетки, вскрываемой капсулы или саше.

Согласно вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая популяцию гранул, может быть представлена в виде одной стандартной лекарственной формы, например, содержащейся в одной твердой гелевой капсуле, высвобождающей гранулы, например, в желудке. В качестве альтернативы гранулы могут быть представлены в виде саше или другого контейнера, позволяющего гранулам быть рассеянными в пищу или в напиток, или для введения посредством питательного зонда, например назогастрального зонда или дуоденального питательного зонда. В качестве альтернативы гранулы можно вводить в виде таблетки, например, если популяция гранул спрессована в одну таблетку, как описано ниже. В качестве альтернативы гранулами можно наполнять форму, например спрессовывать в специализированный флакон с крышкой или, иначе говоря, заполнять пространство в специализированном флаконе с крышкой или в другом элементе герметичного контейнера (или контейнера, подлежащего герметизации) так, что, например, после закручивания крышки флакона, гранулы высвобождаются в жидкость или другое содержимое бутылки или флакона, таким образом, что гранулы распределяются (или растворяются) при встряхивании или без него в таком содержимом. Пример представляет собой Smart Delivery Cap изготовленный Humana Pharma International (HPI) S.p.A, Milan, Italy.

Лекарственная форма может быть составлена таким образом, что гранулы согласно настоящему изобретению могут быть далее расширены для создания большей массы гранул, например, посредством компрессии с подходящим маслом или связующим веществом на основе порошка и/или начинкой, известной специалистам в данной области техники. Большая (например, спрессованная) масса может сама по себе принимать различные формы, включая формы пилюль, формы таблеток, формы капсул и т.п. Конкретная проблема, которую решает настоящая версия варианта осуществления гранул, представляет собой "мертвое пространство" (над установившимся содержимым частиц) и/или "пространство пустот" (между элементами содержащихся частиц), как правило, обнаруживаемые в твердых гелевых капсулах, заполненных порошками или гранулами. В случае таких капсул, заполненных порошками или гранулами, с мертвым пространством/пространством пустот, пациенту требуется проглотить большую капсулу, чем это было бы необходимо, если в капсуле не содержалось бы такое мертвое пространство. Гранулы согласно этому варианту осуществления настоящего изобретения могут быть легко спрессованы в капсулу для принятия внутренней формы любой капсулы, или может быть желательна оболочка, оставляющая существенно уменьшенное, например практически отсутствующее, мертвое пространство/пространство пустот. В качестве альтернативы мертвое пространство или пространство пустот может быть использовано для получения преимущества путем суспендирования гранул в основе, такой как, например, масло, которое может быть инертным или может иметь функциональные свойства, такие как, например, усиление проницаемости или усиленная растворимость, или может содержать активный ингредиент, который представляет собой такой же или отличный от любых активных ингредиентов в грануле. Например, твердые желатиновые или НРМС капсулы могут быть заполнены жидкой средой, смешанной с гранулами без покрытия и/или с покрытием. Жидкая среда может представлять собой один или несколько из компонентов фазы поверхностно-активного вещества, описанных в настоящем документе, или она может представлять собой один или несколько поверхностно-активных веществ. Особенно предпочтительные, но не ограничивающие, примеры представляют собой кукурузное масло, сорбитан триолеат (реализуемый под торговой маркой SPAN 85), пропиленгликоля дикаприлокапрат (реализуемый под торговой маркой Labrafac), 2-(2-этоксизтокси)этанол (реализуемый под торговой маркой Transcutol P) и полисорбат 80 (реализуемый под торговой маркой Твин 80).

Согласно типичному варианту осуществления, гранулу лекарственной формы приготавливают, как описано в настоящем документе, например, путем перемешивания вместе, по меньшей мере, следующих веществ: полимера, формирующего гидрогель; и циклоспорино А, циклоспорин А, подходящим образом, растворяют в гидрофобном веществе, таком как масло, для формирования дисперсии циклоспорино А в полимере, формирующем гидрогель. Дисперсию иммобилизуют в пределах затвердевшей гранулы путем выбрасывания из одного отверстия распылителя в подходящую охлаждающую жидкость. Вслед за удалением высушивающей жидкости гранулу покрывают покрытием, модифицирующим высвобождение (второе покрытие) (соответственно с субпокрытием под покрытием, модифицирующим высвобождение), гранулами с покрытием заполняют желатиновую или НРМС капсулу, подходящую для фармацевтического использования.

Соответственно лекарственную форму приготавливают в виде стандартной лекарственной формы, содержащей форму для перорального введения, включающей от 0,1 до 1000 мг, необязательно от 1 до 500 мг, например от 10 до 300 мг, или от 25 до 250 мг соответственно, приблизительно 25 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг или приблизительно 250 мг циклоспорина А.

Определение содержания и распределение составов.

Идентичность и/или распределение одного или нескольких компонентов состава согласно настоящему изобретению могут быть определены любым способом, известным специалистам в данной области. Распределение одного или нескольких компонентов состава, например, может быть определено методом химической визуализации в ближней инфракрасной области спектра (NIR). Метод химической визуализации может быть использован для создания изображений поверхности или поперечного сечения состава, например, минигранулы. Изображение, полученное данным методом, показывает распределение одного или нескольких компонентов состава. В дополнение к методу химической визуализации распределение одного или нескольких компонентов состава, такого как минигранула, например, может быть определено с помощью времяпролетной вторичной ионной масс-спектрометрии (ToFSIMS). Визуализация с помощью ToFSIMS может показать распределение одного или нескольких компонентов в составе. Изображения, полученные с помощью анализа ToFSIMS или анализа NIR, могут демонстрировать распределение компонентов по поверхности состава или поперечному сечению состава. Способы, описанные в данном абзаце, применимы, например, для составов, включающих в себя полимерную матрицу, например высушенный коллоид, раствор или дисперсию.

Процессы изготовления.

Различные способы могут быть использованы для получения составов согласно настоящему изобретению.

Согласно данным вариантам осуществления, в которых состав содержит активный ингредиент в нерастворимой в воде полимерной матрице, основной способ получения ядра заключается в смешивании жидкой формы материала матрицы, например нерастворимого в воде материала полимерной матрицы (например, полиамидов, полиаминокислот, гиалуроновой кислоты; липопротеинов; сложных полиэфиров, сложных полиортоэфиров, полиуретанов или полиакриламидов, полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты и соответствующих сополимеров (сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты; PLGA); силоксана, полисилоксана; сополимера диметилсилоксана и метилвинилсилоксана; сополимера (диметилсилоксана/метилвинилсилоксана/метилгидросилоксана)димети лвинила или триметила; силиконовых полимеров; алкилсиликона; диоксида кремния, силиката алюминия, силиката кальция, силиката алюминия-магния, силиката магния, диатомового кремнезема и т.п., как описано в более широком смысле в другом месте в настоящем документе), с активным ингредиентом для образования смеси, которая может принимать форму суспензии, раствора или коллоида. Смесь обрабатывают с образованием ядра. Например, состав может быть составлен в желаемую форму с использованием процесса формования или экструзии горячего расплава с образованием гранул.

Способы получения ядер, включающих в себя активный ингредиент и растворимую в воде полимерную матрицу, описаны ниже. Как правило, такие ядра покрывают с получением конечного состава согласно настоящему изобретению.

Как правило, процессы изготовления, описанные в настоящем документе, предусматривают смешивание жидкости(ей). Такие процессы смешивания следует выполнять при температурах, при которых вещества, подлежащие смешиванию в жидком состоянии, находятся в жидкой форме. Например, термообратимые загустители следует смешивать при температуре, при которой они находятся в жидком состоянии, например при температуре от 50 до 75°C, например от 50 до 70°C или от 55 до 75°C, например от 60 до 70°C, и согласно конкретным вариантам осуществления при приблизительно 55 или 65°C в случае смешивания составов, включающих в себя водный желатин. Подобным образом, другие компоненты состава могут нуждаться в нагревании для плавления компонента, например воски или поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в дисперсной фазе.

Ядра, включающие в себя образующий гидрогель полимер и активный ингредиент, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены путем смешивания материалов, включающих в себя, например, воду, образующий гидрогель полимер и поверхностно-активное вещество, с образованием водной непрерывной фазы и смешивание дисперсной фазы. По меньшей мере одна из водной фазы и дисперсной фазы содержит фармацевтически активный ингредиент, при этом активный ингредиент может быть растворен в фазе, которая его содержит, например, обе фазы могут быть прозрачными жидкостями перед смешиванием их вместе. Например, дисперсная фаза может содержать активный ингредиент (например, дисперсная фаза, включающая в себя масло, необязательный растворитель, циклоспорин А или другой гидрофобный активный ингредиент и поверхностно-активное вещество) с водной фазой с образованием коллоида; при этом активным ингредиентом, в частности, может быть гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, или в качестве альтернативы им может быть гидрофильный активный

ингредиент или комбинация, включающая в себя, например, гидрофобный активный ингредиент и гидрофильный активный ингредиент. Коллоид может иметь форму эмульсии или микроэмульсии, при этом дисперсную фазу диспергируют в водной непрерывной фазе. Образующий гидрогель полимер затем подвергают загустеванию или обеспечивают его загустевание. Предпочтительно процесс предусматривает составление или обработку состава ядра в желаемую форму, например в гранулу (также называемую минигранулой), при этом процесс формирования может предусматривать формование, но предпочтительно предусматривает проталкивание водного коллоида через одноканальную форсунку с образованием капели, которым обуславливают или обеспечивают прохождение в охлаждающую среду, например в не-смешиваемую с водой охлаждающую жидкость, в которой капли охлаждаются с образованием, например, гранул.

Смешивание материалов может предусматривать смешивание водной предварительно приготовленной смеси (или водной фазы) и предварительно приготовленной смеси дисперсной фазы (например, предварительно приготовленной смеси масляной фазы), при этом водная предварительно приготовленная смесь содержит воду и растворимые в воде вещества, тогда как предварительно приготовленная смесь дисперсной фазы может содержать среду, содержащую активный ингредиент. Средой может быть гидрофобная жидкость, например жидкий липид, или она может представлять собой или может содержать материал, например поверхностно-активное вещество, для образования самостоятельно собирающихся структур. В частности, предварительно приготовленная смесь дисперсной фазы может содержать активный ингредиент, например циклоспорин А, масло и другие растворимые в масле компоненты, например поверхностно-активное вещество и необязательный растворитель. Предварительно приготовленные смеси могут содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, приемлемых для фазы, которую они образуют, как упоминалось ранее.

Водная предварительно приготовленная смесь содержит или, как правило, состоит из водного раствора растворимых в воде составных частей, а именно образующего гидрогель полимера и растворимого в воде вспомогательного средства(средств), и любого растворимого в воде активного ингредиента, предназначенного для матричной фазы. Водная предварительно приготовленная смесь может включать в себя пластификатор для образующего гидрогель полимера, как описано в другом месте в настоящем описании. Водная предварительно приготовленная смесь может включать в себя поверхностно-активное вещество, например, для усиления вязкости полимера и улучшения эмульгирования и тем самым обеспечения предотвращения осаждения активного средства в ходе обработки. SDS является примером такого поверхностно-активного вещества. Во всяком случае составные части водной предварительно приготовленной смеси можно взбалтывать в течение периода, достаточного для растворения/плавления компонентов, например, от 1 до 12 ч, с образованием готовой водной предварительно приготовленной смеси.

Предварительно приготовленная смесь дисперсной фазы может содержать гидрофобный активный ингредиент в виде дисперсии или предпочтительно раствора в среде, как описано выше, например, в жидкости, включающей в себя масло, или в жидкости, включающей в себя компонент(ы) самостоятельно собирающихся структур. Например, предварительно приготовленная смесь масляной фазы поэтому может представлять собой жидкий липид, например состав триглицерида со средней длиной цепи (МСТ), при этом триглицеридом(ами) со средней длиной цепи является один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из  $C_6$ - $C_{12}$  жирных кислот, и циклоспорин А или другой гидрофобный активный ингредиент. Предпочтительно предварительно приготовленную смесь масляной фазы перемешивают при окружающей температуре с образованием раствора активного ингредиента в масле. Согласно некоторым вариантам осуществления компоненты предварительно приготовленной смеси масляной фазы смешивают (или иным образом взбалтывают) в течение периода, например, от 10 мин до 3 ч с образованием предварительно приготовленной смеси. Предварительно приготовленная смесь дисперсной фазы может содержать гидрофильный активный ингредиент в форме частиц, например микрочастиц или наночастиц; активный ингредиент в форме частиц, например, может быть суспендирован в среде, включающей в себя или состоящей из масла, например жидкого липида.

Две предварительно приготовленных смеси можно объединять и взбалтывать, например, в течение периода от нескольких секунд до часа, например, от 30 с до 1 ч, предпочтительно от 5 мин до 1 ч, с образованием дисперсии дисперсной фазы в водном образующем гидрогель полимере, при этом дисперсию затем можно далее обрабатывать с получением конечного состава. Две предварительно приготовленных смеси могут быть объединены в дисперсию путем перемешивания в смесительном сосуде; они в качестве дополнения или альтернативы могут быть объединены в смесителе непрерывного действия.

Если дисперсная фаза имеет форму частиц, то процесс изготовления может не предусматривать объединение двух жидких предварительно приготовленных смесей, но вместо этого может предусматривать объединение ингредиента в форме частиц непосредственно с жидкостью, которая образует непрерывную фазу (с водой, образующим гидрогель полимером и любыми другими составными частями) или с предшественником жидкости. Таким образом, происходит образование жидкости, включающей в себя диспергированный активный ингредиент в форме частиц, и затем из этой дисперсии образуют ядро посредством процесса, при котором полимер подвергают загустеванию или обеспечивают его загустевание.

Основной способ получения ядра, включающего в себя активный ингредиент и матрицу из обра-

зующего гидрогель полимера, поэтому предусматривает смешивание жидкой формы (предпочтительно раствора) образующего гидрогель полимера (или смеси полимеров) с активным ингредиентом (и другими компонентами дисперсной фазы) с образованием дисперсии в полимере, при этом последний в процессе образует гидрогель. Способ обычно предусматривает смешивание вместе предварительно приготовленной смеси водной полимерной фазы и предварительно приготовленной смеси дисперсной фазы. С учетом необходимого конечного состава (описанного в другом месте в настоящем документе) предварительно приготовленная смесь дисперсной фазы и жидкий образующий гидрогель полимер (т.е. раствор или суспензия образующего гидрогель полимера) могут быть смешаны в массовом отношении от 1:1 до 1:10, в частности от 1:4 до 1:9, например от 1:5 до 1:7. Как правило, необходимо только лишь осторожное перемешивание компонентов с использованием магнитной или механической системы, например верхнеприводной мешалки, как будет известно специалисту в данной области, для достижения дисперсии дисперсной фазы в водной фазе с образованием коллоида (который может иметь форму, например, эмульсии или микроэмульсии, в которой водный гидрогель находится в непрерывной фазе). Предпочтительным является непрерывное перемешивание. Смешивание также может быть достигнуто с использованием встроенной системы смешивания. Для этой цели могут быть использованы любое подходящее лабораторное перемешивающее устройство или промышленный смеситель, например Magnetic Stirrer (изготавливаемый компанией Stuart) или Overhead Stirrer (от KNF или Fisher). Предпочтительным является настраивание оборудования таким образом, чтобы минимизировать выпаривание содержимого, такого как, например, вода. Согласно одному варианту осуществления процесса согласно настоящему изобретению предпочтительным является использование закрытой системы для перемешивания для достижения данной цели. Встроенное смешивание может быть особенно приемлемым для закрытой системы обработки. Предпочтительно смешивание двух компонентов выполняют при температуре от 50 до 70°C или от 55 до 75°C, например от 60 до 70°C.

Смешивание двух фаз дает в результате коллоид, при этом водный образующий гидрогель полимер представляет собой водную непрерывную фазу, и компонент(ы), нерастворимый(ые) в водной фазе представляет(ют) собой дисперсную фазу. Коллоид может иметь форму эмульсии или микроэмульсии.

Согласно вариантам осуществления, если дисперсная фаза представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, то количество поверхностно-активного вещества может быть подобрано так, чтобы при комбинации предварительно приготовленной смеси дисперсной фазы с водной предварительно приготовленной смесью концентрация поверхностно-активного вещества в объединенной смеси превышала СМС для используемого поверхностно-активного вещества, чтобы образовывались мицеллы в водной фазе, включающей в себя образующий гидрогель полимер. В зависимости от концентрации используемого поверхностно-активного вещества также могут образовываться самостоятельно собирающиеся структуры, отличные от мицелл. СМС для конкретного поверхностно-активного вещества может быть определена с использованием хорошо известных способов, например, описанных в *Surfactants and Polymers in Aqueous Solutions Second Edition, Chapter 2, Holmberg et al.* Согласно вариантам осуществления смешивание водной фазы и дисперсной фазы, которая представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, может давать в результате образование прозрачной жидкости, например микроэмульсии, в которой водная фаза, включающая в себя образующий гидрогель полимер, является непрерывной фазой. Микроэмульсии представляют собой термодинамически приемлемую дисперсию самостоятельно собирающихся структур в водной фазе, при этом размер самостоятельно собирающихся структур является достаточно небольшим, что обеспечивает прозрачность. Размер самостоятельно собирающихся структур, присутствующих в виде дисперсной фазы, являющейся результатом смешивания водной фазы и фазы поверхностно-активного вещества, может составлять приблизительно от 0,5 до 200 нм, например приблизительно от 1 до 50 нм или приблизительно от 5 до 25 нм. Размер образованных самостоятельно собирающихся структур и другие характеристики, такие как оптическая изотропность, состава (например, микроэмульсии) могут быть определены с использованием хорошо известных методов, таких как динамическое рассеяние света.

Если полимерная матрица, главным образом, состоит из желатина с добавлением сорбита, то водную фазу полимерной матрицы получают путем добавления подходящих количеств сорбита (и поверхностно-активного вещества, если желательно) в воду, нагревания приблизительно до 50-75°C, например 60-75°C, до растворения, а затем добавления желатина, хотя точный порядок и время добавления не являются критическими. Типичный "раствор желатина" содержит 8-35%, (например, 15-25%, предпочтительно 17-18%) желатина, 65-85% (предпочтительно 77-82%) воды и 1-5% (предпочтительно 1,5-3%) сорбита. Если присутствует поверхностно-активное вещество (например, анионное поверхностно-активное вещество) в предварительно приготовленной смеси водной фазы может присутствовать в количестве от 0,1 до 5% (предпочтительно от 0,5 до 4%), при этом все части являются массовыми частями водной фазы.

Необязательно температура обработки, необходимая для стандартного желатина, может быть снижена до желаемой целевой температуры, например 37°C, путем применения более низкоплавкого желатина (или производных желатина или смесей желатинов со средствами, снижающими температуру плавления).

ления) или другого материала полимерной матрицы, такого как, например, альгинат натрия. Если капли желатина образуют путем машинной экструзии и немедленно охлаждают, например, в охлаждающей ванне, может быть использована дополнительная подходящая впускная трубка для введения масляной фазы, содержащей циклоспорин А, при окружающей температуре в более горячую среду раствора желатина (и смесь может быть немедленно гомогенизирована) непосредственно перед проталкиванием из гранулирующей форсунки или другого процесса каплеобразования так, что продолжительность воздействия на циклоспорин А более высокой температуры желатина ограничивается, что, таким образом, снижает степень какого-либо зависящего от нагревания разрушения активного ингредиента. В данном процессе можно использовать любое подходящее устройство, такое как, например, гомогенизатор, например винтовой гомогенизатор, в сочетании с аппаратом экструзионного типа, описанного например, в WO 2008/132707 (Sigmoid Pharma), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Коллоид образуют путем объединения предварительно приготовленной смеси дисперсной фазы или активного ингредиента в форме частиц с жидкой водной фазой при перемешивании, как описано выше. Тогда полученная в результате коллоидная дисперсия имеет состав отвержденного ядра, описанный выше, но с жидкой водой, все еще присутствующей в составе ядра.

Необязательно активный ингредиент может быть добавлен после смешивания водной фазы и других компонентов дисперсной фазы типа, включающего в себя среду в дополнение к активному ингредиенту, однако предпочтительным является добавление активного ингредиента вместе с другими компонентами дисперсной фазы в виде предварительно приготовленной смеси.

Затем полученный в результате коллоид выливают или вводят в пресс-форму или другой сосуд, или наливают на листы или между листами, или доставляют каплями (или экструдируют) в другую среду так, что содержащая полимерную матрицу водная фаза при отверждении принимает предполагаемую форму пресс-формы, сосуда, листа или капли/гранулы. Предпочтительно выполнять формование с помощью пресс-формы, например образование гранул без отсрочивания.

Отверждение (загустевание) может происходить различными путями в зависимости от полимера матрицы, например, путем изменения температуры вокруг пресс-формы, сосуда, листа, капли/гранулы и т.д. или путем применения среды отверждения или раствора затвердевания таким образом, что сформованная форма загустевает или отвердевает. Согласно некоторым вариантам осуществления и изменение температуры, и применение среды отверждения или раствора затвердевания используют вместе или одновременно.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в котором ядро, включающее в себя активный ингредиент, принимает форму гранул, гранулы могут быть образованы, например, путем капания капель коллоида в жидкость, которая вызывает отверждение. Если вязкость состава, подлежащего гранулированию, достигает определенной точки, то образование капель становится более трудным, и тогда предпочтительным является специальный аппарат.

При применении термина "сухой" не подразумевается, что стадия сушки является необходимой для получения сухого ядра (хотя она и не исключается), а скорее, что твердая или отвержденная водная внешняя фаза по сути не содержит воду или не содержит доступную воду. Отверждение водной фазы (внешней фазы) может осуществляться различными средствами, в том числе химическим путем (например, сшиванием) или физическим путем (например, охлаждением или нагреванием). В этом отношении термин "водная фаза" тем не менее используют в настоящем документе для обозначения внешней (непрерывной) фазы ядра, даже если вода согласно некоторым вариантам осуществления, главным образом, отсутствует (или захвачена сшитой матрицей) в ядре. Внешняя фаза ядра, однако, растворима в воде и растворяется в водной среде.

В случае если отверждение может быть достигнуто путем повышения или снижения температуры, то температура среды отверждения может быть отрегулирована для достижения отверждения ядра с желаемой скоростью. Например, если используют желатин в качестве образующего гидрогель полимера, то среда отверждения имеет более низкую температуру, чем температура эмульсии, что таким образом вызывает отверждение, т.е. загустевание, полимерной матрицы. В этом случае среду отверждения называют охлаждающей жидкостью.

В случае если отверждение может быть достигнуто химическим путем, например путем индуцирования сшивания при воздействии компонента среды отверждения, то концентрация такого компонента в среде отверждения и/или его температура (или другая характеристика или содержание) может быть отрегулирована для достижения желаемой скорости и степени отверждения. Например, если в качестве полимерной матрицы выбран альгинат, то одним компонентом среды отверждения может быть содержащее кальций соединение (такое как, например, хлорид кальция), способное индуцировать сшивание альгината и последующее отверждение. В качестве альтернативы одинаковое или подобное содержащее кальций соединение может содержаться (например, диспергироваться) в водной фазе жидкой эмульсии до гранулирования и запуска индуцирования сшивания, например, путем применения более высокого или более низкого pH к среде отверждения, в которую падают или вводятся капли эмульсии. Такое электростатическое сшивание можно варьировать в зависимости от полученных в результате характеристик

гранулы путем контроля доступности (концентрации) ионов кальция и других физических условий (особенно температуры). Средой отвердевания может быть газ (например, воздух), или жидкость, или и то, и другое. Например, если желатин используют в качестве матрицы из образующего гидрогель полимера, то среда отвердевания изначально может быть газообразной (например, капли, проходящие через охлаждающий воздух), а затем жидкой (например, капли, проходящие в охлаждающую жидкость). Также может быть применена обратная последовательность, хотя газообразные или жидкие охлаждающие среды по отдельности также могут быть использованы. В качестве альтернативы среда может быть охлаждена распылением, при этом эмульсию распыляют в охлаждающем газе с осуществлением отвердевания.

В случае желатина или другого растворимого в воде полимера (или смеси полимеров), предназначенного для образования матрицы иммобилизации, предпочтительно, чтобы среда отвердевания была неводной жидкостью (такой как, например, триглицериды со средней длиной цепи, минеральное масло или подобное, предпочтительно с низким HLB для обеспечения минимального увлажнения), которую можно удобно поместить в ванну (охлаждающую ванну) для получения капель коллоида, поскольку они отвердевают с образованием гранул ядра. Применение неводной жидкости обеспечивает большую пластичность в выборе температуры, при которой проводят охлаждение.

Если используют охлаждающую ванну с жидкостью, то ее, как правило, поддерживают при менее 20°C, предпочтительно поддерживают в диапазоне 5-15°C, более предпочтительно 8-12°C при использовании стандартного желатина в качестве образующего гидрогель полимера. Если триглицерид выбирают в качестве охлаждающей среды в охлаждающей ванне, то предпочтительным примером является Miglyol 810 от компании Sasol.

Если в качестве полимерной матрицы выбирают альгинат, то типичный способ получения гранул предусматривает добавление каплями 3% раствора альгината натрия, в котором диспергированы капли масла, как описано выше, в ванну для сшивания при 4°C, содержащую 0,1 М хлорида кальция, с получением альгината кальция (данный способ может быть назван "диффузионным отверждением", поскольку кальций, как полагают, диффундирует в гранулы с осуществлением сшивания или отверждения). С использованием шприцевого насоса или машины Inotech капли могут быть образованы или экструдированы (например, при 5 мл/ч, если используют насос) через стерильную иглу или другую форсунку (описанную в другом месте в настоящем документе), которая может вибрировать, как обсуждается где-либо в настоящем документе. При необходимости может быть применен поток воздуха от 15 до 20 л/мин через 4,5-миллиметровую трубку сверху вниз через иглу для снижения размера капель. Вновь образованные гранулы затем можно перемешивать в ванне с хлоридом кальция в течение 1 ч. Если используют каррагинан в качестве полимерной матрицы, то и соль, и снижение температуры, например, путем капания в охлаждающее масло могут быть использованы для осуществления отвердевания.

Альтернативный подход при использовании альгината заключается во внутреннем загустевании, при котором ионы кальция диспергируют в водной фазе до их активация для осуществления загустевания гидроколлоидных частиц. Например, это может быть достигнуто путем добавления неактивной формы иона, который будет вызывать сшивание альгината, который затем активируют путем изменения, например, pH, после завершения достаточной дисперсии иона (см. Glicksman, 1983a; Hoefler, 2004, которые включены в настоящий документ посредством ссылки). Данный подход является особенно применимым, когда желательное быстрое загустевание и/или когда диффузионный подход может приводить к потере API за счет диффузии его в ванну для сшивания.

При использовании другого отличного от альгината ионотропного полимера могут быть использованы приемлемые процессы, аналогичные описанным в настоящем документе в отношении альгината.

После образования формы, формования или гранулирования полученные в результате изделия или формы могут быть промыты, затем высушены при необходимости. В случае гранул, отвержденных в среде отвердевания, необязательная конечная стадия в описанном выше способе получения поэтому предусматривает удаление отвержденных гранул из среды отвердевания. Это может быть достигнуто, например, с помощью сбора в сетчатую корзину, через которую среда отвердевания (например, триглицериды со средней длиной цепи) стекает, а гранулы остаются, и предпочтительно выполняется безотлагательно, например, сразу же после образований гранул или в течение 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мин после их образования. Избыток среды отвердевания затем может быть удален с использованием центрифуги (или другого аппарата или устройства, приспособленного для удаления избытка среды) с последующей сушкой гранул для удаления воды или свободной воды и/или удаления некоторой части или всего какого-либо дополнительного растворителя, например этанола или изопропилового спирта, используемого для растворения или облегчения растворения активного средства на предыдущих стадиях, необязательно с последующим промыванием (например, с использованием этилацетата) и последующей стадией "сушки" для удаления избытка растворителя (например, этилацетата).

Изопропиловый спирт является примером растворителя, который предпочтительно удаляют позднее при обработке для снижения остатков в масле или водной фазе. Сушка может быть достигнута с помощью любого приемлемого процесса, известного в уровне техники, такого как применение барабанной сушилки (например, сушилки Freund Drum, которая может быть частью линии оборудования Spherox,

если используется) с воздухом, нагретым от 15 до 25°C, предпочтительно около 20°C, что ведет к выпариванию или уносу воды с помощью воздуха. В качестве альтернативы сушка может быть выполнена с использованием сушилки псевдооживленного слоя (например, Glatt GPCG 1.1) с воздухом, нагретым от 40 до 60°C. Применение желатина в качестве полимерной матрицы (например, основной составной части водной иммобилизационной фазы) в большинстве случаев требует стадии сушки, и для гранул это предпочтительно достигают путем сушки в воздухе, как описано выше. Полученный в результате состав (состав согласно настоящему изобретению) по сути является сухим, как описано более подробно выше.

Как правило, гранулы могут быть созданы путем применения поверхностного натяжения между жидкой дисперсией (смесью водной фазы и фазы поверхностно-активного вещества) и подходящей среды отвердевания, такой как, например, газ или жидкость, для создания сферической или почти сферической формы конечных гранул.

В качестве альтернативы гранулы могут быть получены путем проталкивания или экструзии жидкой дисперсии через канал или форсунку с определенным диаметром и необязательным воздействием вибрации (с использованием выбранных частот вибрации) и/или гравитационного потока. Примерами устройств, которые могут быть использованы, являются устройства для инкапсуляционного приллирования, капельной пеллетизации, распылительного охлаждения или распылительного отверждения, например технологическое оборудование Freund Spherex, ITAS/Lambo, Globex, Inotech, GEA Niro, Droppo, Buchi, Gelpell. Эксплуатация устройства Spherex, изготовленное компанией Freund, которое может быть желательным для изготовления гранул согласно настоящему изобретению, описана в патенте США № 5882680 (Freund), полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Предпочтительно выбирать частоту вибрации в диапазоне 2-200 Гц, предпочтительно 10-15 Гц, хотя окончательный выбор (и отдельно амплитуда выбранной вибрации) зависит от вязкости дисперсии, подлежащей гранулированию. Если выбирают полимерную матрицу, отвердевающую при более низкой температуре, то может быть целесообразным поддержание линий к каналу/форсунке при определенной температуре для поддержания текучести раствора. Предпочтительно коллоид проталкивают через одноканальную форсунку, например, имеющую диаметр от 0,1 до 5 мм (например, 0,5-5 мм), с образованием капель, которые затем заставляют падать или которым обеспечивают возможность падать в охлаждающее масло или другую среду затвердевания и обеспечивают отвердевание с образованием затравок, после чего затравки извлекают из охлаждающего масла и высушивают.

Следует принять во внимание, что настоящее изобретение относится к способу изготовления ядра, включающего в себя фармацевтически активный ингредиент в полимерной матрице, при этом способ предусматривает образование водной предварительно приготовленной смеси, которая содержит воду и растворимые/диспергируемые в воде материалы (в том числе поэтому образующий гидрогель полимер), и предварительно приготовленную смесь дисперсной фазы (например, предварительно приготовленную смесь масляной фазы), которая содержит активный ингредиент и необязательно среду и другие вспомогательные средства (например, масло(а) и растворимые/диспергируемые в масле материалы), и объединение двух предварительно приготовленных смесей с образованием коллоида (дисперсной фазы) в водной фазе, включающей в себя образующий гидрогель полимер. Затем коллоид может быть составлен в сформованную единицу, например гранулу, для обеспечения ядра, включающего в себя активный ингредиент. Более конкретно изготовление ядра, включающего в себя фармацевтически активный ингредиент и полимерную матрицу (предпочтительно матрицу из образующего гидрогель полимера) может предусматривать

(i) образование предварительно приготовленной смеси водной фазы, включающей в себя водный раствор растворимых в воде составных частей (например, образующего гидрогель полимера, какого-либо растворимого в воде вспомогательного средства(средств), описанных в другом месте в настоящем документе);

(ii) образование предварительно приготовленной смеси дисперсной фазы, как правило, включающей в себя дисперсию или предпочтительно раствор активного ингредиента, например циклоспорина А, в жидкости, при этом необязательно жидкостью является масло (и необязательно вместе с другими составными частями дисперсной фазы (например, с поверхностно-активным веществом, растворителями и т.д., описанными в другом месте в настоящем документе));

(iii) смешивание предварительно приготовленной смеси водной фазы (i) и предварительно приготовленной смеси дисперсной фазы (ii) с образованием коллоида;

(iv) проталкивание коллоида через форсунку с образованием капель;

(v) обуславливание или обеспечение загустевания или затвердевания образующего гидрогель полимера с образованием матрицы из растворимого в воде полимера; и

(vi) сушку твердого тела.

Некоторые способы изготовления предусматривают нижеприведенные стадии (A)-(D), или в качестве альтернативы способ изготовления может предусматривать одну стадию или какую-либо комбинацию стадий (A)-(D).

(A) Типичное получение водной фазы.

Компоненты водной фазы добавляют в воду, например в очищенную воду, при взбалтывании, например, обработкой ультразвуком или перемешиванием. Температуру постепенно повышают, например, до 60-70°C и, в частности, до 65°C, для достижения полного растворения твердых веществ. Компоненты водной фазы включают в себя образующий гидрогель полимер, например желатин или агар, и необязательно одно или несколько других вспомогательных средств, например D-сорбит (пластификатор), и поверхностно-активное вещество (например, SDS). Возможные компоненты водной фазы описаны в другом месте в настоящем документе.

Желатином может быть желатин типа А. Согласно некоторым менее предпочтительным вариантам осуществления желатином является желатин типа В. Желатин может иметь прочность геля по Блуму 125-300, необязательно 200-300, например 250-300 и, в частности, 275. Компоненты водной фазы можно взбалтывать в течение периода, например, от 1 до 12 ч, до завершения получения водной фазы (водной предварительно приготовленной смеси).

(В) Типичное получение дисперсной фазы.

Гидрофобный активный ингредиент, например циклоспорин А, смешивают с другими компонентами дисперсной фазы (например, маслом, поверхностно-активным веществом и совместным растворителем) при взбалтывании, например, обработкой ультразвуком или перемешиванием, предпочтительно при окружающей температуре с диспергированием или предпочтительно растворением активного ингредиента.

(С) Типичное смешивание двух фаз.

Смешивают водную фазу и дисперсную фазу. Две фазы могут быть смешаны в желаемую массу; например, массовое отношение дисперсной фазы к водной фазе может составлять от 1:1 до 1:10, например от 1:4 до 1:9 и необязательно от 1:5 до 1:8, например приблизительно 1:5 или приблизительно 1:7. Полученный в результате коллоид взбалтывают, например, обработкой ультразвуком или перемешиванием, при температуре 60-70°C и, в частности, 65°C с достижением гомогенной дисперсии, затем из гомогенной дисперсии образуют гранулы. В частности, гомогенную дисперсию продавливают через одноканальную форсунку для образования капель, которые падают в охлаждающую среду. Форсунка предпочтительно вибрирует для облегчения формирования капель. Форсунка может вибрировать с частотой 2-200 Гц и необязательно 15-50 Гц.

Охлаждающей средой, например, может быть воздух или масло; предпочтительно физиологически приемлемым является масло, как например, в случае триглицеридов со средней длиной цепи, например Miglyol 810N. Охлаждающая среда может иметь охлаждающую температуру зачастую менее 15°C, например менее 10°C, но выше 0°C. Согласно некоторым вариантам осуществления охлаждающая температура составляет 8-10°C. Размер (диаметр) форсунки составляет, как правило, от 0,5 до 7,5 мм, например от 0,5 до 5 мм и необязательно от 0,5 до 4 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления диаметр форсунки составляет от 1 до 5 мм, например от 2 до 5 мм, необязательно от 3 до 4 мм и, в частности, может составлять 3,4 мм.

Скорость потока через 3,4-миллиметровую форсунку составляет от 5 до 35 г/мин и необязательно от 10 до 20 г/мин, а для форсунок других размеров может быть отрегулирована подходящим образом для площади форсунки.

(D) Типичная обработка гранул.

Охлажденные гранулы извлекают, например, их можно извлекать из охлаждающего масла по истечении времени пребывания, составляющего 15-60 мин, например через приблизительно 30 мин. Гранулы, извлеченные из охлаждающей жидкости (например, масла), могут быть центрифугированы для устранения лишней охлаждающей жидкости, а затем высушены. Предпочтительно сушку выполняют при комнатной температуре, например, от 15 до 25°C и необязательно от 20 до 25°C. Сушка может быть выполнена в барабанной сушилке, например, в течение периода от 6 до 24 ч, например приблизительно 12 ч, в случае гранул, высушиваемых при комнатной температуре. Высушенные гранулы могут быть промыты, предпочтительно с помощью летучей неводной жидкости, по меньшей мере частично смешиваемой с водой, например, они могут быть промыты этилацетатом. Промытые гранулы могут быть высушены при комнатной температуре, например, от 15 до 25°C и необязательно от 20 до 25°C. Сушка может быть выполнена в барабанной сушилке, например, в течение периода от 6 до 48 ч, например приблизительно в течение 24 ч в случае гранул, высушиваемых при комнатной температуре. Сушка может быть достигнута любыми приемлемыми средствами, например, с использованием барабанной сушилки, предпочтительно в вакууме; или простым пропусканием нагретого воздуха через ванну с гранулами, или путем псевдооживления гранул в приемлемом оборудовании с нагретым воздухом, например в сушилке псевдооживленного слоя. После сушки гранулы пропускают через сито с размерами пор от 1 до 10 мм, необязательно от 2 до 5 мм для удаления гранул с размером выше номинального, а затем через сито с размерами пор от 0,5 до 9 мм, необязательно от 1 до 4 мм для удаления гранул с размером ниже номинального.

Следует понимать, что можно перерабатывать гранулы, которые отклоняются в процессе просеивания.

В качестве дополнительного аспекта настоящего изобретения представлен состав, получаемый по-



средством (обладающий характеристикой) любого из процессов, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что процессы, описанные в настоящем документе поэтому могут быть использованы для обеспечения любого из конкретных ядер, описанных согласно вариантам осуществления в настоящем документе, путем диспергирования подходящих компонентов, которые образуют дисперсную фазу ядра, в подходящих компонентах, которые образуют водную непрерывную матричную фазу ядра.

В предыдущих абзацах описывается образование ядер без покрытия, включающих в себя фармацевтически активный ингредиент, например, в матрице из образующего гидрогель полимера. Ядра предпочтительно покрывают для обеспечения состава согласно настоящему изобретению. Ядра сначала могут быть покрыты внутренним покрытием, а затем дополнительно покрыты вторым покрытием (также называемым покрытием модифицированного высвобождения). Приемлемыми внутренними покрытиями и покрытиями модифицированного высвобождения являются любые из описанных в настоящем документе и любые из первого покрытия (для внутреннего покрытия) или второго покрытия (для покрытия модифицированного высвобождения). Необязательно состав дополнительно покрывают необязательным внешним защитным покрытием, описанным в настоящем документе. Покрытие(я) может(могут) быть нанесено(ы) с использованием хорошо известных способов, например покрытия распылением, как описано ниже, с получением желаемых увеличений массы за счет внутреннего покрытия и покрытия модифицированного высвобождения.

Что касается одного из описанных выше способов (проталкивания эмульсии через необязательно вибрирующую форсунку) с двумя концентрическими каналами (в центре и снаружи), внешняя среда может образовывать покрытие (снаружи гранулы), как описано в настоящем документе. Предпочтительно используют устройство Spherox, изготовленное компанией Freund (см. патент США № 5882680, принадлежащий Freund) (полное содержание этого патента включено в настоящий документ посредством ссылки). Могут быть использованы другие подобные аппараты для проталкивания или экструзии, например аппарат для проталкивания, описанный выше.

С применением устройства Spherox достигается очень высокая монодисперсность. Например, из типичной 100-г партии 97 г гранул имели диаметр от 1,4 до 2 мм или от 1 до 2 мм. Желаемые размерные диапазоны могут быть достигнуты известными в уровне техники способами отклонения/просеивания частиц различных размеров. Например, возможно отклонение/отсеивание более крупных/более мелких гранул путем пропускания партии сначала через, например, сито с отверстиями 2 мм, а затем через сито с отверстиями 1,4 мм.

Диапазон диаметров от 1,4 до 2 мм является хорошим размером при необходимости, для покрытия гранул распылением (если меньше, то устройство для распыления покрытия может пропускать гранулу; если намного больше, то гранулы могут быть слишком тяжелыми для псевдооживления, которое необходимо для достижения однородного покрытия).

Процесс покрытия.

Процесс покрытия может быть осуществлен любыми приемлемыми средствами, такими как, например, применение устройства для покрытия, которое наносит раствор полимерного покрытия (описанный выше, в частности) на состав. Полимеры для покрытия либо предоставляются изготовителем в готовых растворах для непосредственного применения, либо могут быть приготовлены перед применением согласно инструкциям изготовителей.

Покрытие предпочтительно осуществляют с использованием системы покрытия в псевдооживленном слое, такой как колонка Wurster для нанесения покрытия(ий) на ядра. Подходящие устройства для покрытия известны специалистам в данной области и включают в себя, например, перфорированный барабан или систему псевдооживления, например технологическое оборудование GLATT, Vector (например, CF 360 EX), ACCELACOTA, Diosna, O'Hara и/или HICOATER. Следует упомянуть Fluid Bed Coater MFL/01 (Freund), используемое в конфигурации "Bottom Spray".

Типичные условия покрытия являются следующими.

| Параметр процесса                                       | Значения                      |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Воздушный поток псевдоожижения<br>(м <sup>3</sup> /час) | 20–60 (предпочтительно 30–60) |
| Температура воздуха на входе<br>(°C)                    | 20–65                         |
| Температура воздуха на выходе<br>(°C)                   | 20–42                         |
| Температура продукта (°C)                               | 20–45 (предпочтительно 40–42) |
| Давление распыления воздуха<br>(бар)                    | До 1,4, например, 0,8–1,2     |
| Скорость распыления (г/минута)                          | 2–10 и 3–25 оборотов в минуту |

Предпочтительно покрытие наносят в виде раствора или дисперсии полимеров (и других компонентов) покрытия. Как правило, покрытия наносят в виде водных раствора или дисперсии, хотя при необходимости могут быть использованы другие системы растворителей. Дисперсию покрытия наносят на ядра в виде распыления в установке для нанесения покрытия в псевдоожиженном слое с получением необходимого увеличения массы за счет покрытия. Как правило, процесс покрытия осуществляют при температуре, при которой поддерживают ядра, от 35 до 45°C, предпочтительно от 40 до 42°C.

После нанесения покрытия состав может быть высушен, например, путем сушки при 40–45°C.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает продукт, обладающий характеристиками состава, полученного, как описано в настоящем документе, при этом продукт определяется своими характеристиками, определяемыми характеристиками состава, с исключением тем самым способа, которым он был получен.

Как упоминалось в настоящем документе, описанные способы могут быть использованы для обеспечения любого из составов, описанных согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе. В качестве примера представлен состав согласно настоящему изобретению, включающий в себя ядро и покрытие, включающее в себя растворимый в воде эфир целлюлозы или растворимое в воде производное эфира целлюлозы, при этом ядро содержит матрицу из образующего гидрогель полимера, включающую в себя желатин, циклоспорин А или другой гидрофобный активный ингредиент, моно-, ди- и/или триглицериды со средней длиной цепи, совместный растворитель и поверхностно-активное вещество, при этом ядро обладает характеристиками ядра, получаемого способом, предусматривающим описанные выше стадии (i)–(vi) для образования ядра, при этом предварительно приготовленная смесь водной фазы на стадии (i) способа содержит желатин и поверхностно-активное вещество (предпочтительно анионное поверхностно-активное вещество), а предварительно приготовленная смесь масляной фазы на стадии (ii) способа содержит моно-, ди- и/или триглицериды со средней длиной цепи, гидрофобный активный ингредиент, поверхностно-активное вещество (предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество) и совместный растворитель; а также при этом ядро необязательно покрывают покрытием, включающим в себя растворимый в воде эфир целлюлозы или растворимое в воде производное эфира целлюлозы, и покрытое таким образом ядро необязательно покрывают вторым покрытием; при этом покрытия являются любыми из описанных в настоящем документе. Следовательно, способом можно получать описанный выше состав, включающий в себя первое покрытие. Кроме того, способом можно получать состав, включающий в себя первое покрытие и второе покрытие, находящееся снаружи первого покрытия.

Кроме того, способ получения состава согласно настоящему изобретению может предусматривать стадии смешивания первой группы и второй группы, при этом

первая группа имеет покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, но не имеет внешнего покрытия, например, как описано в настоящем документе; а

вторая группа имеет первое покрытие, которое представляет собой или содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, и второе покрытие, которое представляет собой или содержит покрытие отсроченного высвобождения, например, как описано в настоящем документе, например покрытие, которое представляет собой или содержит полимер отсроченного высвобождения.

Ядра, описанные в настоящем документе, к которым применимы следующие характеристики, например, в непосредственно предшествующем абзаце, могут обладать следующими характеристиками:

желатин может присутствовать в количестве от 300 до 700 мг/г;

моно-, ди- и/или триглицериды со средней длиной цепи (например, триглицерид каприловой/каприновой кислоты) могут присутствовать в количестве от 20 до 200 мг/г;

совместный растворитель (например, 2-(этоксизтокси)этанол) может присутствовать в количестве от 150 до 250 мг/г;

неионное поверхностно-активное вещество (например, сорбитановые поверхностно-активные вещества, PEG-жирные кислоты, или глицерильные производные жирных кислот, или полоксамеры, или, в частности, полиэтоксилированное касторовое масло, например Kolliphor EL) может присутствовать в количестве от 80 до 200 мг/г;

анионное поверхностно-активное вещество (например, алкилсульфаты, карбоксилаты или фосфолипиды (в частности, SDS)) может присутствовать в количестве от 15 до 50 мг/г; и

активный ингредиент, в частности циклоспорин А, может присутствовать в количестве от 60 до 180 мг/г, предпочтительно от 60 до 150 мг/г или от 80 до 100 мг/г, например от 81 до 98 мг/г,

при этом все массы основаны на сухой массе ядра до покрытия.

Ядро покрывают первым покрытием (внутренним покрытием), которое представляет собой или содержит растворимое в воде соединение, выбранное из эфиров целлюлозы и их производных, в частности гидроксипропилметилцеллюлозы; при этом первое покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет первого покрытия в диапазоне, выбранном из (i) от 8 до 12%, например приблизительно 10%, или (ii) от 4 до 6%, например приблизительно 5%, или (iii) приблизительно от 6% приблизительно до 10%, например приблизительно 7%, приблизительно 7,5%, приблизительно 8%, приблизительно 8,5%, приблизительно 9% или приблизительно 9,5%, по массе на основе массы ядра до нанесения первого покрытия. Первое покрытие может иметь покрытие модифицированного высвобождения (или второе покрытие), нанесенное на него.

Предпочтительно любое покрытие модифицированного высвобождения, в частности, согласно вариантам осуществления в непосредственно предшествующих абзацах представляет собой или содержит рН-независимое покрытие модифицированного высвобождения, более конкретно вторым покрытием может быть покрытие модифицированного высвобождения, включающее в себя этилцеллюлозу (например, Surelease), еще более конкретно покрытие модифицированного высвобождения, включающее в себя этилцеллюлозу и растворимый в воде полисахарид, пектин (например, покрытие из Surelease/пектина, описанное в настоящем документе); и при этом покрытие модифицированного высвобождения присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет второго покрытия, выбранном из

(a) от 10 до 12%, например приблизительно 11% или приблизительно 11,5%; или

(b) от 16 до 18%, например приблизительно 17%; или

(c) приблизительно от 8% приблизительно до 12%, например приблизительно 8,5%, приблизительно 9%, приблизительно 9,5%, приблизительно 10%, приблизительно 10,5% или приблизительно 11%, по массе на основе массы состава до нанесения второго покрытия.

Применения.

Составы согласно настоящему изобретению могут быть преимущественно использованы для пероральной доставки фармацевтически активных ингредиентов посредством достигнутых усиленных профилей растворимости.

Составы согласно настоящему изобретению включают составы с модифицированным высвобождением, которые содержат циклоспорин А в качестве активного ингредиента и покрытие, модифицирующее высвобождение, например, содержащее рН независимый полимер для нацеливания высвобождения циклоспорино А в нижние отделы кишечника. Такие составы обуславливают низкое системное воздействие циклоспорино А, при этом обеспечивая высокие уровни циклоспорино А в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, особенно в толстом кишечнике. Такие составы высвобождают циклоспорин А в активной форме, например, в виде раствора, который обеспечивает усиленное всасывание циклоспорино А в местные ткани нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Если состав используется в форме мини-гранул, то минигранулы преимущественно распределяются вдоль больших участков желудочно-кишечного тракта после перорального введения, и в этой связи предполагается обеспечение более равномерного воздействия циклоспорино А на большие участки, например на толстый кишечник. Излишне говорить, что настоящее изобретение включает такие составы, в которых циклоспорин А замещен или дополнен другим активным ингредиентом для местной обработки нижних отделов желудочно-кишечного тракта, например толстого кишечника. Другой активный ингредиент может представлять собой другой иммуносупрессант или ингибитор гидроксилазы, например DMOG или гидралазин, или он может представлять собой сочетание активных ингредиентов, содержащее по меньшей мере один из упомянутых в настоящем документе. Такролимус и сиролимус являются примерами других иммуносупрессантов.

Таким образом, ожидается, что составы с модифицированным высвобождением согласно настоящему изобретению, содержащие активный ингредиент для местной обработки нижних отделов желудочно-кишечного тракта, будут применимы для лечения или профилактики состояния желудочно-кишечного тракта. В частности, состав согласно настоящему изобретению может содержать циклоспорин А и/или другой иммуносупрессант и может быть применим для профилактики или лечения воспалительных состояний, затрагивающих нижние отделы желудочно-кишечного тракта, особенно состояния, затрагивающие толстый кишечник.

Состав согласно настоящему изобретению вводят перорально. Необходимая доза будет варьировать в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, и от стадии состояния. В случае составов, содержащих циклоспорин А, состав, как правило, будут вводить для обеспечения дозы циклоспорина А, составляющей от 0,1 до 100 мг, например дозы, составляющей от 1 до 500 мг, или, в частности, дозы, составляющей от 25 до 250 мг циклоспорина А, например дозы, составляющей 37,5, 75 или 150 мг. Состав подходящим образом вводят в виде однократной суточной дозы. Необязательно композицию можно вводить дважды в сутки, например 37,5, 75 или 150 мг дважды в сутки.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен состав согласно настоящему изобретению, который содержит иммуносупрессант в качестве активного ингредиента, и предназначен для лечения или профилактики воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, заболевания "трансплантат против хозяина", заболевания "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, миастении гравис, синдрома раздраженного кишечника (например, с констипацией, диареей и/или болевыми симптомами), целиакии, язвы желудка, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, проктита, мукозита, ассоциированного с химиотерапией энтерита, ассоциированного с облучением энтерита, заболевания короткой кишки или хронической диареи, гастроэнтерита, дуоденита, еюнита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, дивертикулеза, эндометриоза, колоректальной карциномы, аденокарциномы, воспалительных нарушений, таких как воспаление в отключенной кишке, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), атипичный колит, псевдомембранозный колит, скоротечный колит, аутистический энтероколит, недифференцированный колит, еюноилеит, илеит, илеоколит или гранулематозный колит, для профилактики отторжения после трансплантации костного мозга, псориаза, атопического дерматита, ревматоидного артрита или нефротического синдрома, первичного склерозирующего холангита, семейного аденоматозного полипоза или перианальной болезни Крона, включая перианальный свищ.

Согласно одному варианту осуществления, состав согласно настоящему изобретению, который содержит иммуносупрессант в качестве активного ингредиента, предназначен для лечения воспалительного заболевания кишечника. Основные формы воспалительного заболевания кишечника представляют собой болезнь Крона и язвенный колит. Соответственно состав согласно настоящему изобретению может быть применим для лечения обоих из этих состояний.

Болезнь Крона может затрагивать желудочно-кишечный тракт целиком, включая толстый кишечник. Однако язвенный колит представляет собой состояние, которое затрагивает только толстый кишечник и прямую кишку. Соответственно ожидается, что профиль высвобождения, предусмотренный составом согласно настоящему изобретению, нацеленным на толстый кишечник, содержащим иммуносупрессант (например, содержащим циклоспорин А), будет особенно благоприятным для лечения язвенного колита.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен состав согласно настоящему изобретению, который содержит иммуносупрессант в качестве активного ингредиента и предназначен для лечения или профилактики состояния желудочно-кишечного тракта, например воспалительного состояния желудочно-кишечного тракта, причем необязательно состояние желудочно-кишечного тракта выбирают из синдрома раздраженного кишечника, целиакии, язвы желудка, дивертикулита, паучита, проктита, мукозита, энтерита, ассоциированного с облучением, заболевания короткого кишечника или хронической диареи, гастроэнтерита, дуоденита, еюнита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, дивертикулеза, эндометриоза, колоректальной карциномы, аденокарциномы, воспалительных нарушений, таких как воспаление в отключенной кишке, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), атипичный колит, псевдомембранозный колит, скоротечный колит, аутистический энтероколит, недифференцированный колит, еюноилеит, илеит, илеоколит или гранулематозный колит, фиброза, заболевания "трансплантат против хозяина", заболевания "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта или HIV или энтеропатий.

Нацеленный на толстый кишечник состав согласно настоящему изобретению, содержащий иммуносупрессант, в первую очередь высвобождает иммуносупрессант, например циклоспорин А, в толстый кишечник. Однако лекарство также может быть высвобождено выше в желудочно-кишечном тракте и, соответственно, состав может также предоставлять терапевтическую пользу при состояниях, затрагивающих другие части нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Заболевание "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта (GI-GVHD) представляет собой опасное для жизни состояние и одну из наиболее частых причин для недостаточности трансплантата костного мозга и стволовых клеток. У пациентов с GI-GVHD клетки донора начинают атаковать организм пациента наиболее часто кишечник, печень и кожу. У пациентов с GI-GVHD от легкой до умеренной степени, как правило, развиваются симптомы анорексии, тошноты, рвоты и диареи. При отсутствии лечения GI-GVHD может прогрессировать до изъязвления в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, а в его наиболее тяжелой форме заболевание может быть фатальным. Соответственно согласно одному варианту осуществления, состав, содержащий иммуносупрессант, предназначается для

лечения или профилактики заболевания "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта (GI-GVHD).

Согласно другому варианту осуществления предусмотрен состав согласно настоящему изобретению, содержащий иммуносупрессант, предназначенный для лечения целиакии.

Согласно одному варианту осуществления состав согласно настоящему изобретению, который содержит иммуносупрессант в качестве активного ингредиента, предназначается для лечения нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и сосудистой деменции) или педиатрических заболеваний, включая без ограничения язвенный колит, болезнь Крона и GvHD.

Покрытие согласно настоящему изобретению, содержащее водорастворимый простой эфир целлюлозы, может быть применимо для снижения различий между профилями высвобождения различных партий минигранул. Было продемонстрировано (см. фиг. 10), что первое покрытие, находящееся под вторым покрытием, дает гранулы со сходным ( $\pm 5\%$  высвобождения) процентом высвобождения активного ингредиента в конкретных временных точках профиля высвобождения. Это благоприятно улучшает однородность профилей высвобождения *in vitro*, а также растворения *in vivo* и, следовательно, однородность высвобождения активного средства вдоль желудочно-кишечного тракта.

Термин "партия" означает определенное количество лекарственного средства или другого материала, которое должно иметь однородный характер и качество в определенных пределах, и его получают согласно одному порядку изготовления в ходе одного и того же цикла изготовления. Термин "серия" означает партию или специально определенную часть партии, имеющую однородный характер и качество в определенных пределах; или в случае лекарственного продукта, получаемого непрерывным процессом, это означает специально определенное количество, получаемое на единицу времени, или количественный параметр, так, что обеспечивается ее однородный характер и качество в определенных пределах. Термины "номер серии", "контрольный номер" или "номер партии" означают любую отличительную комбинацию букв, чисел или символов или любую их комбинацию, по которой может быть определена полная история изготовления, обработки, упаковки, хранения и распределения партии или серии лекарственного продукта или другого материала.

### Примеры

Пример 1. Получение минигранулы с гидроксипропилметилцеллюлозным покрытием.

Минигранулу, как правило, получали путем составления ядра согласно следующей процедуре, а затем покрывали ядро дисперсией Opadry White 20A28380 (поставляемого компанией Colorcon).

Изготовление ядра.

Ядра в форме цельных минигранул получали с использованием способа Spherex, как описано далее.

Водную фазу получали путем смешивания додецилсульфата натрия (SDS) и D-сорбита с очищенной водой при постоянном перемешивании. Затем добавляли желатин в этот раствор и осторожно изменяли нагревание приблизительно до 60-70°C для достижения полного плавления желатина.

Масляную фазу получали путем смешивания вместе 2-(2-этоксизтокси)этанола (Transcutol HP), полиэтоксигированного касторового масла (Kolliphor EL) и триглицерида каприновой/каприловой кислоты (Miglyol 810) с перемешиванием при комнатной температуре с образованием раствора. Добавляли циклоsporин А и смешивали до получения прозрачного раствора. Масляную фазу смешивали с нагретой водной фазой в отношении приблизительно 1:7 (масляная фаза:водная фаза). Полученную в результате смесь перемешивали при 60-70°C до достижения однородности.

Затем полученную в результате смесь подавали (с помощью трубки с контролируемой температурой) через вибрационную форсунку с одним выходом форсунки диаметром 3 мм. Цельные минигранулы формировались при протекании раствора через вибрационную форсунку в охлаждающую камеру постоянно текущего охлаждающего масла с триглицеридом со средней длиной цепи (Miglyol 810) при температуре 10°C.

Минигранулы извлекали из охлаждающего масла и помещали в центрифугу для удаления избыточного масла. После центрифугирования начинали первую стадию сушки с заданной температурой холодильника 10°C и температурой нагревателя 20°C. Сушильное устройство вращали при 15 об/мин. Когда наблюдали свободное вращение гранул в сушильном барабане, их считали сухими.

Минигранулы промывали этилацетатом, а затем сушили еще 24 ч при тех же условиях сушки, что и упомянутые выше в первой стадии сушки. Высушенные минигранулы затем просеивали для удаления гранул большего размера и меньшего размера с получением в результате ядер диаметром 1-2 мм. Данная процедура обеспечивала ядра с композицией, показанной в табл. 1, при этом значения представляют собой массовый процент суммарной массы для каждого компонента.

Таблица 1

| Компонент     | % масса/масса |
|---------------|---------------|
| Циклоспорин А | 10,8          |
| Miglyol 810 N | 4,6           |
| Transcutol HP | 16,4          |
| Kolliphor EL  | 9,2           |
| SDS           | 4,0           |
| Сорбит        | 5,7           |
| Желатин       | 49,3          |

Покрытие ядра.

Ядра минигранул загружали в устройство для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем (колону Вюрстера) и покрывали с помощью Opadry White 20A28380 (поставляемого компанией Colorcon Limited) в виде дисперсии. Параметры обработки, такие как температура воздуха на входе и объем воздуха на входе, регулировали с поддержанием температур минигранул от 40 до 42°C до достижения необходимого увеличения массы покрытия. Полученные в результате покрытые внутренним покрытием минигранулы сушили в течение 5 мин при 40°C в устройстве для нанесения покрытия.

Композиция минигранулы.

Минигранулу с композицией, показанной в нижеприведенной табл. 2, получали вышеприведенной процедурой. Минигранула характеризуется увеличением массы за счет Opadry 2,7% относительно массы ядра.

Таблица 2

| Компонент     | % масса/масса |
|---------------|---------------|
| Циклоспорин А | 10,5          |
| Miglyol 810 N | 4,5           |
| Transcutol HP | 16,0          |
| Kolliphor EL  | 9,0           |
| SDS           | 3,9           |
| Сорбит        | 5,5           |
| Желатин       | 48,0          |
| Opadry        | 2,6           |

Пример 2. Получение минигранул с гидроксипропилметилцеллюлозным покрытием.

Согласно процедуре, описанной в примере 1, получали минигранулы, покрытые гидроксипропилметилцеллюлозой с различными процентами увеличения массы за счет Opadry. Процент увеличения массы за счет Opadry показан в нижеприведенной табл. 3.

Таблица 3

|           | % увеличения массы за счет Opadry |
|-----------|-----------------------------------|
| Пример 2a | 6,3%                              |
| Пример 2b | 10%                               |
| Пример 2c | 15%                               |

Минигранулы примеров 2a-2c имели композицию, показанную в табл. 4.

Таблица 4

| Компонент     | Пример 2a     | Пример 2b | Пример 2c |
|---------------|---------------|-----------|-----------|
|               | % масса/масса |           |           |
| Циклоспорин А | 10,2          | 9,8       | 9,4       |
| Miglyol 810 N | 4,3           | 4,2       | 4,0       |
| Transcutol HP | 15,5          | 14,9      | 14,3      |
| Kolliphor EL  | 8,7           | 8,4       | 8,0       |
| SDS           | 3,8           | 3,6       | 3,5       |
| Сорбит        | 5,3           | 5,2       | 5,0       |
| Желатин       | 46,3          | 44,8      | 42,8      |
| Opadry        | 5,9           | 9,1       | 13,0      |

Пример 3. In vitro профиль растворения минигранул примеров 1, 2a, 2b и 2c до 4 ч.

In vitro профили растворения образца минигранул, полученных в примерах 1, 2a, 2b и 2c, измеряли в воде. В качестве типичного примера тестировали профиль растворения ядра без покрытия Opadry, полученного в примере 1. Тестирование растворимости выполняли согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре  $37 \pm 5^\circ\text{C}$ .

Аликвоты среды отбирали для анализа через 1, 2 и 4 ч для всех тестируемых сред. Кроме данных моментов времени аликвоты также отбирали в следующие моменты времени для указанных минигранул:

для минигранул примеров 1 и 2a - 20, 40 мин и 1,5 ч;

для минигранул примеров 2b, 2c и непокрытого ядра примера 1 - 30 мин.

Аликвоты анализировали на предмет циклоспорина А с использованием обращенно-фазовой HPLC с детекцией в ультрафиолетовой области спектра при 210 нм.

Количество растворенного циклоспорина А в среде растворения выражают как процентное отношение на основе исходного содержания циклоспорина в тестируемом составе (процент высвобождения). Значения процента высвобождения представляют профиль высвобождения при построении графика в зависимости от времени, и профиль высвобождения для каждого из образцов минигранул из примеров 1, 2a, 2b, 2c и непокрытого ядра примера 1 показан на фиг. 1.

Профили высвобождения тестируемых минигранул явно показывают, что дополнительное внутреннее покрытие из гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry) усиливает растворение активного ингредиента в течение первых 2 ч теста на растворимость. Все из минигранул с покрытием из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) высвобождали циклоспорин в раствор гораздо быстрее, чем непокрытое ядро примера 1. Это является неожиданным и противоречит общим принципам. Общие принципы предполагают, что добавление дополнительного материала в ядро, как это происходит при покрытии ядра с помощью НРМС, должно увеличивать время, необходимое для высвобождения активного ингредиента в раствор.

Пример 4. In vitro профиль растворения минигранул примеров 1, 2a, 2b и 2c до 24 ч.

Согласно тому же протоколу, что описан в примере 3, создавали профиль растворения минигранул примеров 1, 2a, 2b, 2c и непокрытого ядра примера 1 за 24 ч.

Кроме образцов аликвот, отбираемых в моменты времени, упомянутые в примере 3, в каждом из тестов на растворимость также отбирали образцы через 6, 12, 18 и 24 ч. Каждый образец, взятый в тестах на растворимость, анализировали на предмет циклоспорина А с использованием обращенно-фазовой HPLC с детекцией в ультрафиолетовой области спектра при 210 нм.

Как и в примере 3 создавали график профиля высвобождения каждого теста на растворимость, и профили высвобождения показаны на фиг. 2.

Из профилей высвобождения на фиг. 2 видно, что присутствие покрытия из НРМС существенно улучшает высвобождение циклоспорина по сравнению с непокрытым ядром. Мало того что циклоспорин быстрее высвобождается в течение первых 2 ч, но и присутствие покрытия из НРМС также поддерживает циклоспорин в растворе в водной среде растворения.

Пример 5. Получение минигранулы с первым гидроксипропилметилцеллюлозным покрытием и вторым этилцеллюлозным/пектиновым покрытием.

Ядро получали, а затем покрывали с помощью Opadry первым покрытием (также называемым внутренним покрытием) согласно процедуре примера 1. Минигранулу, полученную с помощью процедуры примера 1, затем дополнительно покрывали вторым покрытием (также называемым внешним покрытием) смеси из Surelease® (дисперсии этилцеллюлозы) и пектина.

Внешнее покрытие из Surelease®/пектина наносили с помощью следующей процедуры. Пектин добавляли в очищенную воду в резервуаре из нержавеющей стали и смешивали с получением раствора. Медленно добавляли Surelease® в резервуар при поддержании смешивания с обеспечением необходимой концентрации пектина в Surelease® для внешнего покрытия. Полученную в результате суспензию покрытия затем наносили на поверхность покрытых внутренним покрытием минигранул с использованием способа покрытия, аналогичного описанному для покрытия из Opadry в примере 1, до достижения желаемого увеличения массы за счет Surelease®/пектина. Покрытые внешним покрытием минигранулы затем сушили в устройстве для нанесения покрытия в течение часа при  $40\text{--}45^\circ\text{C}$ .

Получали ряд минигранул с различными уровнями Opadry и различными уровнями Surelease®/пектина. В табл. 5 показан процент увеличения массы за счет Opadry и процент увеличения массы за счет Surelease®/пектина для полученных минигранул.

Таблица 5

|           | % увеличения массы<br>за счет Opadry | % увеличения массы<br>за счет<br>Surelease/пектина |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Пример 5a | нет данных                           | 9%                                                 |
| Пример 5b | 2,7%                                 | 11%                                                |
| Пример 5c | 6,3%                                 | 11%                                                |
| Пример 5d | 10%                                  | 11%                                                |
| Пример 5e | нет данных                           | 5%                                                 |
| Пример 5f | 2,6%                                 | 4,6%                                               |
| Пример 5g | 11,9%                                | 5,4%                                               |
| Пример 5h | нет данных                           | 21,3%                                              |
| Пример 5i | 10,6%                                | 23,3%                                              |
| Пример 5j | 15,5%                                | 23,1%                                              |

В примерах 5a, 5e и 5h отсутствует покрытие из Opadry. В них предусматривается покрытие ядра, описанного в примере 1, с помощью Surelease®/пектина, описанного выше.

Минигранулы примеров 5a-5j имеют композиции, показанные в табл. 6.

Таблица 6

| Компонент                                       | Пример<br>5a  | Пример<br>5d | Пример<br>5c | Пример<br>5b | Пример<br>5h  | Пример<br>5i | Пример<br>5j |
|-------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
|                                                 | % масса/масса |              |              |              |               |              |              |
| Циклоспорин<br>А                                | 9,9           | 8,8          | 9,2          | 9,5          | 8,9           | 7,9          | 7,6          |
| Miglyol 810<br>N                                | 4,2           | 3,8          | 3,9          | 4,0          | 3,8           | 3,4          | 3,2          |
| Transcutol<br>HP                                | 15,1          | 13,4         | 13,9         | 14,4         | 13,5          | 12,0         | 11,5         |
| Kolliphor<br>EL                                 | 8,4           | 7,6          | 7,8          | 8,1          | 7,6           | 6,8          | 6,5          |
| SDS                                             | 3,7           | 3,3          | 3,4          | 3,5          | 3,3           | 3,0          | 2,8          |
| Сорбит                                          | 5,2           | 4,7          | 4,8          | 5,0          | 4,7           | 4,2          | 4,0          |
| Желатин                                         | 45,2          | 40,3         | 41,8         | 43,2         | 40,6          | 36,1         | 34,6         |
| Opadry                                          | нет<br>данных | 8,2          | 5,3          | 2,4          | нет<br>данных | 7,8          | 10,9         |
| Surelease<br>(содержания<br>твердых<br>веществ) | 8,1           | 9,7          | 9,7          | 9,7          | 17,2          | 18,4         | 18,5         |
| Пектин                                          | 0,2           | 0,2          | 0,2          | 0,2          | 0,4           | 0,4          | 0,4          |



Таблица 6 (продолжение)

| Компонент                              | Пример 5e     | Пример 5f | Пример 5g |
|----------------------------------------|---------------|-----------|-----------|
|                                        | % масса/масса |           |           |
| Циклоспорин А                          | 10,3          | 10,1      | 9,2       |
| Miglyol 810 N                          | 4,4           | 4,3       | 3,9       |
| Transcutol HP                          | 15,6          | 15,3      | 13,9      |
| Kolliphor EL                           | 8,8           | 8,6       | 7,8       |
| SDS                                    | 3,8           | 3,7       | 3,4       |
| Сорбит                                 | 5,4           | 5,3       | 4,8       |
| Желатин                                | 46,9          | 45,9      | 41,8      |
| Opadry                                 | нет данных    | 2,4       | 10,1      |
| Surelease (содержания твердых веществ) | 4,7           | 4,3       | 5,0       |
| Пектин                                 | 0,1           | 0,1       | 0,1       |

Пример 6. In vitro профиль растворения минигранул примеров 5a-5d.

In vitro профили растворения образца минигранул, полученных в примерах 5a-5d, измеряли с использованием следующего двухстадийного теста на растворимость. Тестирование растворимости выполняли согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), функционирующего со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . На первой стадии теста среда растворения представляла собой 750 мл 0,1 н HCl с имитацией pH внутрижелудочной среды. В начале теста ( $t=0$ ) образец помещали в среду растворения. Через 2 ч отбирали аликвоту среды для последующего анализа и сразу же начинали (предпочтительно в течение 5 мин) вторую стадию теста на растворимость. На второй стадии 250 мл 0,2 М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% додецилсульфата натрия (SDS), добавляли в среду растворения и pH регулировали до  $6,8 \pm 0,05$  с использованием 2 н NaOH или 2 н HCl при необходимости.

Образцы среды растворения отбирали в следующие моменты времени в ходе второй стадии теста: 4, 6, 12 и 24 ч после начала теста (т.е. от  $t=0$  в начале первой стадии).

Образец, отобранный в конце первой стадии (2 ч), и образцы со второй стадии анализировали на предмет циклоспорина А с использованием обращенно-фазовой HPLC с детекцией в ультрафиолетовой области спектра при 210 нм.

Количество растворенного циклоспорина А в среде растворения выражают как процентное отношение на основе исходного содержания циклоспорина в тестируемом составе (процент высвобождения). Значения процент высвобождения представляют профиль высвобождения при построении графика в зависимости от времени, и профиль высвобождения для каждого из образцов минигранул из примеров 5a-5d показан на фиг. 3.

Из профилей высвобождения на фиг. 3 совершенно очевидно, что присутствие внутреннего покрытия из НРМС улучшает профиль высвобождения по сравнению с непокрытой внутренним покрытием минигранулой примера 5a. Минигранулы, содержащие внутреннее покрытие из НРМС, дают более высокий процент высвобождения циклоспорина из минигранул, чем из непокрытых внутренним покрытием минигранул. Ту же взаимосвязь между процент высвобождения циклоспорина из покрытых внутренним покрытием и непокрытых внутренним покрытием минигранул можно видеть в профилях высвобождения на фиг. 4.

Пример 7. In vitro профиль растворения минигранул примеров 5e-5g.

Согласно процедуре, описанной в примере 6, создавали профиль высвобождения для каждой из минигранул примеров 5e-5g. Эти профили высвобождения показаны на фиг. 4. На фиг. 4 показано, что эффект, наблюдаемый на фиг. 3, также возникает при использовании покрытой внутренним покрытием гранулы с более низким уровнем Surelease/пектина.

Пример 8. In vitro профиль растворения минигранул примеров 5h-5j.

Согласно процедуре, описанной в примере 6, создавали профиль высвобождения для каждой из минигранул примеров 5h-5j. Эти профили высвобождения показаны на фиг. 5. На фиг. 5 показано, что эффект, наблюдаемый на фиг. 3 и 4, также возникает при использовании покрытой внутренним покрытием гранулы с более высоким уровнем Surelease/пектина.

Пример 9. Получение дополнительных минигранул с первым покрытием из гидроксипропилметилцеллюлозы и вторым покрытием из этилцеллюлозы/пектина.

В примере 5 описывается применение Opadry White для обеспечения гидроксипропилметилцеллюлозного внутреннего покрытия. Далее будет описано получение дополнительных минигранул с первым покрытием из гидроксипропилметилцеллюлозы и вторым покрытием из этилцеллюлозы/пектина с ис-

пользованием Methocel E5 (поставляемого компанией Colorcon Limited) в качестве гидроксипропилметилцеллюлозы.

Минигранулы получали тем же путем, что и в примере 5, за исключением того, что для первого покрытия (внутреннего покрытия) использовали Methocel E5 вместо Opadry White.

Получали ряд минигранул с различными уровнями Methocel E5 и различными уровнями Surelease®/пектина. В табл. 7 показан процент увеличения массы за счет Methocel E5 и процент увеличения массы за счет Surelease®/пектина для полученных минигранул.

Таблица 7

|           | % увеличения массы<br>за счет Methocel<br>E5 | % увеличения<br>массы за счет<br>Surelease/пектина |
|-----------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Пример 9a | нет данных                                   | 9%                                                 |
| Пример 9b | 3%                                           | 11%                                                |
| Пример 9c | 5,3%                                         | 11%                                                |

В примере 9a отсутствует покрытие Methocel E5. В нем предусматривается покрытие ядра, описанного в примере 1, с помощью Surelease®/пектина, описанного выше.

Минигранулы примеров 9a-9c имеют композиции, показанные в табл. 8.

Таблица 8

| Компонент                                    | Пример 9a     | Пример 9b | Пример 9c |
|----------------------------------------------|---------------|-----------|-----------|
|                                              | % масса/масса |           |           |
| Циклоспорин А                                | 9,9           | 9,4       | 9,2       |
| Miglyol 810 N                                | 4,2           | 4,0       | 4,0       |
| Transcutol HP                                | 15,1          | 14,4      | 14,1      |
| Kolliphor EL                                 | 8,4           | 8,1       | 7,9       |
| SDS                                          | 3,7           | 3,5       | 3,4       |
| Сорбит                                       | 5,2           | 5,0       | 4,9       |
| Желатин                                      | 45,2          | 43,1      | 42,1      |
| Methocel E5                                  | нет данных    | 2,6       | 4,5       |
| Surelease<br>(содержания<br>твердых веществ) | 8,1           | 9,7       | 9,7       |
| Пектин                                       | 0,2           | 0,2       | 0,2       |

Пример 10. In vitro профиль растворения минигранул примеров 9a-9c.

In vitro профили растворения образца минигранул, полученных в примерах 9a-9c, измеряли с использованием способа теста на растворимость, описанного в примере 6. Профиль высвобождения для каждой из минигранул примеров 9a-9c показан на фиг. 6.

На фиг. 6 показано, что при использовании Methocel в качестве внутреннего покрытия получали тот же результат, что и при использовании Opadry в качестве внутреннего покрытия.

Пример 11. Сравнение in vitro профилей растворения примеров 5a-5d и примеров 9b-9c.

На фиг. 7 показан профиль высвобождения каждого из примеров 5a-5d и 9b-9c. Как упоминалось выше, на фиг. 6 показано, что с покрытыми внутренним покрытием из Methocel минигранулами наблюдается тот же эффект, что и с покрытыми внутренним покрытием из Opadry минигранулами. Кроме того, если профили высвобождения, полученные с покрытыми внутренним покрытием из Methocel минигранулами, наносили на график против профиля высвобождения покрытых внутренним покрытием из Opadry гранул, как на фиг. 7, то можно было видеть, что покрытые внутренним покрытием из Methocel минигранулы и покрытые внутренним покрытием из Opadry минигранулы дают точно совпадающие профили высвобождения.

Пример 12. Получение содержащих месаламин минигранул с первым покрытием из гидроксипропилметилцеллюлозы и вторым покрытием из этилцеллюлозы/пектина.

Содержащие месаламин минигранулы получали, как описано в примере 5, за исключением того, что ядра получали не пропуская смеси через вибрационную форсунку, а получали их ручным способом. Кроме того, циклоспорин заменяли месаламином, а масляная фаза, образующаяся в ходе способа получения ядра (описанного в примере 1), не образовывала раствор, месаламин оставался в виде суспензии.

Согласно данной процедуре получали три выборки минигранул с различными уровнями Opadry и

различными уровнями Surelease®/пектина. В табл. 9 показан процент увеличения массы за счет Opadry и процент увеличения массы за счет Surelease®/пектина для получаемых минигранул.

Таблица 9

|            | % увеличения массы<br>за счет Opadry | % увеличения массы<br>за счет<br>Surelease/пектина |
|------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Пример 12a | нет данных                           | 10,5%                                              |
| Пример 12b | 5%                                   | 12%                                                |
| Пример 12c | 12%                                  | 11,5%                                              |

В примере 12a отсутствует покрытие из Opadry. В нем предусматривается покрытие ядра, описанного в примере 1, с помощью Surelease®/пектина, описанного выше.

Минигранулы примеров 12a-12c имеют композиции, показанные в табл. 10.

Таблица 10

| Компонент                                    | Пример 12a    | Пример 12b | Пример 12c |
|----------------------------------------------|---------------|------------|------------|
|                                              | % масса/масса |            |            |
| Месаламин                                    | 9,0           | 8,4        | 7,9        |
| Miglyol 810 N                                | 4,7           | 4,4        | 4,2        |
| Transcutol HP                                | 13,7          | 12,9       | 12,1       |
| Kolliphor EL                                 | 7,5           | 7,0        | 6,6        |
| SDS                                          | 3,5           | 3,3        | 3,1        |
| Сорбит                                       | 5,0           | 4,7        | 4,4        |
| Желатин                                      | 47,2          | 44,4       | 41,8       |
| Opadry                                       | нет данных    | 4,3        | 9,6        |
| Surelease<br>(содержания<br>твердых веществ) | 9,2           | 10,4       | 10,1       |
| Пектин                                       | 0,2           | 0,2        | 0,2        |

Пример 13. In vitro профиль растворения минигранул примеров 12a-12c.

In vitro профили растворения образца минигранул, полученных в примерах 12a-12c, измеряли с использованием способа теста на растворимость, описанного ниже: 0,05 М рН 7,5 фосфатного буфера, приготовленного путем растворения 6,8 г дигидрофосфата калия и 1 г гидроксида натрия в воде с получением 1000 мл раствора и регулирования с помощью 10 н гидроксида натрия до рН 7,5±0,05, использовали 900 мл.

Аппарат 2 USP со скоростью лопасти 75 об/мин.

Температура среды растворения: 37±0,5°C.

Профиль высвобождения для каждой из минигранул примеров 12a-12c показан на фиг. 8.

Пример 14. Получение гидралазина HCl, содержащего минигранулы с первым покрытием из гидроксипропилметилцеллюлозы и вторым покрытием из этилцеллюлозы/пектина.

Покрываемые минигранулы, содержащие гидралазин HCl, получали путем покрытия ядра, содержащего гидралазин HCl. Гидралазин HCl является гидрофильным API, его растворимость в воде составляет приблизительно 8 г/л (т.е. 0,8%), однако было обнаружено, что API полностью растворялся в водной фазе состава при нагревании при 60-70°C.

Изготовление ядра.

Ядра в форме цельных минигранул получали вручную следующим образом.

Получали водную фазу путем добавления додецилсульфата натрия (SDS) и D-сорбита в очищенную воду при постоянном перемешивании до получения раствора. Затем добавляли гидралазин HCl и желатин в данный раствор и осторожно применяли нагревание приблизительно до 60-70°C для достижения полного плавления желатина. Перемешивание продолжали до получения прозрачного раствора.

Композиция водной фазы показана в табл. 11.

Таблица 11

| Компонент      | % масса/масса |
|----------------|---------------|
| Гидралазин HCl | 3,5           |
| Желатин        | 18,4          |
| Сорбит         | 2,0           |
| SDS            | 1,3           |
| Очищенная вода | 74,7          |

Масляную фазу получали путем смешивания вместе 2-(2-этоксипропан-1-ил)этанол (Transcutol HP), полиэтиленгликоля (Kolliphor EL) и триглицерида каприновой/каприловой кислоты (Miglyol 810) с перемешиванием при комнатной температуре до образования раствора. Композиция масляной фазы приведена в табл. 12.

Таблица 12

| Компонент     | % масса/масса |
|---------------|---------------|
| Transcutol HP | 55,0          |
| Kolliphor EL  | 30,0          |
| Miglyol 810   | 15,0          |

Масляную фазу смешивали с образованием эмульсии с нагретой водной фазой в отношении приблизительно 1:12 (масляная фаза:водная фаза). Полученную в результате смесь перемешивали при 60-70°C до достижения однородности. Композиция эмульсии показана в табл. 13.

Таблица 13

| Компонент      | % масса/масса |
|----------------|---------------|
| Гидралазин HCl | 3,2           |
| Transcutol HP  | 4,2           |
| Miglyol 810    | 1,2           |
| Kolliphor EL   | 2,3           |
| Желатин        | 17,0          |
| Сорбит         | 1,8           |
| SDS            | 1,3           |
| Очищенная вода | 69,0          |

Полученную в результате смесь затем вручную проталкивали через отверстие в охлаждающую камеру охлаждающего масла с триглицеридом со средней длиной цепи (Miglyol 810) при температуре 4-10°C. Минигранулы извлекали из охлаждающего масла и сушили при комнатной температуре в течение 24 ч.

Композиция ядер показана в табл. 14.

Таблица 14

| Компоненты     | % масса/масса |
|----------------|---------------|
| Гидралазин HCl | 10,4          |
| Transcutol HP  | 13,7          |
| Miglyol 810 N  | 3,7           |
| Kolliphor EL   | 7,4           |
| Желатин        | 54,8          |
| D-сорбит       | 6,0           |
| SDS            | 4,0           |

Ядра, полученные с помощью процедуры, описанной в данном примере, покрывали Opadry White 20A28380 (поставляемым компанией Cologson) тем же способом, что описан в примере 1, в случае необходимости. Ядра покрывали непосредственно или покрытые с помощью Opadry ядра при необходимости покрывали с помощью Surelease/пектина, как описано в примере 5. Согласно данной процедуре получали шесть выборок минигранул с различными уровнями Opadry и различными уровнями Surelease®/пектина. В табл. 15 показан процент увеличения массы за счет Opadry и процент увеличения массы за счет Surelease®/пектина для полученных минигранул.

Таблица 15

|            | % увеличения<br>массы за счет<br>Opadry | % увеличения<br>массы за счет<br>Surelease/пектина |
|------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Пример 14a | нет данных                              | 11%                                                |
| Пример 14b | 6,4%                                    | 10,8%                                              |
| Пример 14c | 11,5%                                   | 11,1%                                              |
| Пример 14d | нет данных                              | 17,7%                                              |
| Пример 14e | 6,4%                                    | 17,9%                                              |
| Пример 14f | 11,5%                                   | 16,6%                                              |

В примерах 14a и 14d отсутствует покрытие из Opadry. В них предусматривается покрытие ядра, описанного в примере 1, с помощью Surelease®/пектина, описанного выше.

Минигранулы примеров 14a-14f имеют композиции, показанные в табл. 16.

Таблица 16

| Компонент                                       | Пример<br>14a | Пример<br>14b | Пример<br>14c | Пример<br>14d | Пример<br>14e | Пример<br>14f |
|-------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                 | % масса/масса |               |               |               |               |               |
| Гидралазин                                      | 9,4           | 8,8           | 8,4           | 8,8           | 8,3           | 8,0           |
| Miglyol 810<br>N                                | 3,4           | 11,6          | 11,1          | 11,7          | 10,9          | 10,5          |
| Transcutol<br>HP                                | 12,3          | 3,1           | 3,0           | 3,1           | 3,0           | 2,9           |
| Kolliphor<br>EL                                 | 6,7           | 6,3           | 6,0           | 6,3           | 5,9           | 5,7           |
| SDS                                             | 3,6           | 46,5          | 44,2          | 46,6          | 43,7          | 42,1          |
| Сорбит                                          | 5,4           | 5,1           | 4,8           | 5,1           | 4,8           | 4,6           |
| Желатин                                         | 49,4          | 3,4           | 3,2           | 3,4           | 3,2           | 3,1           |
| Opadry                                          | нет<br>данных | 5,4           | 9,3           | нет<br>данных | 5,1           | 8,9           |
| Surelease<br>(содержание<br>твердых<br>веществ) | 9,9           | 9,8           | 10,0          | 15,0          | 15,1          | 14,2          |

Пример 15. In vitro профиль растворения минигранул примеров 14a-14f.

In vitro профили растворения образца минигранул, полученных в примерах 14a-14f, измеряли с использованием способа тестирования на растворимость, описанного в примере 13. Профиль высвобождения для каждой из минигранул примеров 14a-14f показан на фиг. 9.

Профиль высвобождения на фиг. 9 демонстрирует тот же эффект, что и наблюдаемый в предыдущих примерах - повышенный процент высвобождения активного ингредиента гидралазина из минигранул с внутренним покрытием из НРМС по сравнению с не имеющими внутреннего покрытия минигранулами с сопоставимыми уровнями Surelease/пектина. Например, сравнение между непредусматривающим внутреннего покрытия примером 14a и предусматривающим внутреннее покрытие примером 14c демонстрирует эффект более высокого процент высвобождения при внутреннем покрытии из НРМС. То же самое можно сказать и о сравнении примера 14d с примером 14f.

Пример 16. Получение целекоксиба, содержащего минигранулы с первым покрытием из гидрокси-пропилметилцеллюлозы и вторым покрытием из этилцеллюлозы/пектина.

Покрываемые минигранулы, содержащие целекоксиб, получали путем покрытия ядра, содержащего целекоксиб. Целекоксиб является гидрофобным API.

Изготовление ядра.

Ядра в форме цельных минигранул получали вручную, как описано далее.

Водную фазу получали путем добавления додецилсульфата натрия (SDS) и D-сорбита с очищенной водой при постоянном перемешивании до получения раствора. Затем добавляли желатин в этот раствор и

осторожно применяли нагревание приблизительно до 60-70°C для достижения полного плавления желатина. Перемешивание продолжали до получения прозрачного раствора.

Масляную фазу получали путем смешивания вместе макрогола гидроксистеарата (Kolliphor HS-15) с целекоксибом. Смесь перемешивали при комнатной температуре с образованием раствора.

Масляную фазу смешивали с образованием эмульсии с нагретой водной фазой в отношении приблизительно 1:3 (масляная фаза:водная фаза). Полученную в результате смесь перемешивали при 60-70°C до достижения однородности.

Затем полученную в результате смесь вручную проталкивали через отверстие в охлаждающую камеру охлаждающего масла с триглицеридом со средней длиной цепи (Miglyol 810) при температуре 10°C. Мини-гранулы извлекали из охлаждающего масла и сушили при комнатной температуре в течение 24 ч.

Ядра, полученные с помощью процедуры, описанной в данном примере, покрывали Opadry White 20A28380 (поставляемым компанией Colorcon) тем же способом, что описан в примере 1, а затем покрывали с помощью Surelease, как описано в примере 5. Ядра также покрывали непосредственно (т.е. при отсутствии покрытия из Opadry) с помощью Surelease способом, подобным описанному в примере 5. В табл. 17 показана композиция минигранул, покрытых с 27% увеличения массы за счет Surelease® без внутреннего покрытия из Opadry (минигранул без внутреннего покрытия). В табл. 18 показана композиция минигранул, покрытых с 10% внутреннего покрытия из Opadry и 27% увеличения массы за счет Surelease® (минигранул с внутренним покрытием).

Таблица 17

| 27% увелич. массы состава Surelease (без внутреннего покрытия) |               |
|----------------------------------------------------------------|---------------|
| Компонент                                                      | % масса/масса |
| Целекоксиб                                                     | 4,8           |
| Kolliphor HS-15                                                | 43,0          |
| Желатин                                                        | 24,9          |
| SDS                                                            | 3,3           |
| D-сорбит                                                       | 2,8           |
| Surelease                                                      | 21,2          |

Таблица 18

| 27% увелич. массы состава Surelease (10% внутреннего покрытия Opadry) |               |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|
| Компонент                                                             | % масса/масса |
| Целекоксиб                                                            | 4,4           |
| Kolliphor HS-15                                                       | 39,8          |
| Желатин                                                               | 23,1          |
| SDS                                                                   | 3,1           |
| D-сорбит                                                              | 2,5           |
| Opadry                                                                | 7,3           |
| Surelease                                                             | 19,7          |

Пример 17. In vitro профиль растворения минигранул примеров 16.

In vitro профили растворения образца минигранул, полученных в примере 16, измеряли с использованием способа тестирования на растворимость, описанного ниже.

In vitro высвобождение измеряли с использованием двухстадийного in vitro теста на растворимость, при котором композицию подвергали 0,1 н HCl в течение 2 ч для имитации pH внутрижелудочной среда, а затем подвергали pH 6,8 в течение двадцати 2 ч (путем добавления достаточного количества 0,2 М раствора трехосновного фосфата натрия либо с 0,05% додецилсульфата натрия (SDS), либо без такового) для имитации pH в тонком кишечнике и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. In vitro тест с использованием аппарата II (аппарата с лопастью) осуществляли со скоростью лопасти 75 об/мин и со средой растворения при температуре 37±0,5°C. Аликвоты среды отбирали для анализа через 1, 2, 4, 6, 12 и 18 ч. Аликвоты анализировали на предмет целекоксиба с использованием способа высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). По площади под кривой (согласно способу HPLC) вычисляли процент высвобождения лекарственного средства в конкретные моменты времени.

Минигранулы как с внутренним покрытием, так и без внутреннего покрытия тестировали с использованием описанного выше теста на растворимость, не предусматривающего SDS, и минигранулы с

внутренним покрытием также тестировали с использованием теста на растворимость с 0,05% SDS. Профиль высвобождения для каждой из минигранул примера 16 показан на фиг. 10.

Профиль высвобождения на фиг. 10 демонстрирует тот же эффект, что и наблюдаемый в предыдущих примерах, - повышенный конечный процент высвобождения активного ингредиента целекоксиба из минигранул с внутренним покрытием из HPMS по сравнению с не имеющими внутреннего покрытия минигранулами с сопоставимыми уровнями Surelease.

Пример 18. In vitro профиль растворения минигранул из разных партий.

Ядра минигранул получали согласно процедуре, описанной в примере 1. Из этих ядер получали три выборки минигранул, покрытых как внутренним покрытием из Opadry, так и внешним покрытием из Surelease/пектина, и получали три выборки минигранул только с покрытием из Surelease/пектина. Три выборки как с внутренним покрытием из Opadry, так и с внешним покрытием из Surelease/пектина характеризовались количеством покрытия, соответствующего 5% увеличению массы за счет Opadry и 11,5% увеличению массы за счет Surelease/пектина. Три выборки только с покрытием из Surelease/пектина характеризовались количеством покрытия, соответствующего 9% увеличению массы за счет Surelease/пектина. Композиции минигранул с внутренним покрытием из Opadry и без внутреннего покрытия из Opadry показаны в табл. 19.

Таблица 19

| Компонент                              | с внутренним покрытием (%) | без внутреннего покрытия (%) |
|----------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Циклоспорин А                          | 9,2                        | 9,9                          |
| Miglyol 810 N                          | 3,9                        | 4,2                          |
| Transcutol HP                          | 14,0                       | 15,1                         |
| Kolliphor EL                           | 7,9                        | 8,4                          |
| SDS                                    | 3,4                        | 3,7                          |
| Сорбит                                 | 4,9                        | 5,2                          |
| Желатин                                | 42,1                       | 45,2                         |
| Opadry                                 | 4,3                        | нет данных                   |
| Surelease (содержания твердых веществ) | 10,1                       | 8,1                          |
| Пектин                                 | 0,2                        | 0,2                          |

Профиль растворения данных шесть выборок минигранул тестировали с использованием протокола теста на растворимость из примера 6 с получением профиля растворения, показанного на фиг. 11.

На фиг. 11 показана широкая вариация в профилях высвобождения для выборок минигранул без внутреннего покрытия из HPMS, при этом значения процент высвобождения через 12 ч варьируют от 48 до 63%, и через 24 ч они варьируют от 61 до 83%. В отличие от результатов, полученных для минигранул без внутреннего покрытия из HPMS, минигранулы с внутренним покрытием из HPMS характеризуются весьма незначительной вариацией в процент высвобождения разных партий.

Пример 19. Измерение толщины покрытия.

Минигранулу, полученную согласно процедуре, раскрытой в настоящем документе, изучали под сканирующим электронным микроскопом (SEM). Минигранула имела первое покрытие из Opadry с увеличением массы 10% и второе покрытие из Surelease/пектина (отношение 98:2) с увеличением массы 11%. Минигранулу разрезали пополам через самое широкое место минигранулы. Затем изучали поверхность поперечного сечения гранулы под SEM. На фиг. 12 показано полученное с помощью SEM изображение поперечного сечения минигранулы, а на фиг. 13 представлена увеличенная версия изображения фиг. 12. На фиг. 13 четко видно разницу между первым покрытием и вторым покрытием. По полученному с помощью SEM изображению можно определить, что толщина первого покрытия составляла 41 мкм, а толщина второго покрытия составляла 40 мкм.

Пример 20. Композиции минигранул.

Минигранулы с композициями, показанными в табл. 21, получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 1 под названием "Изготовление ядра", за исключением того, что отношение масляной фазы к водной фазе составляло 1:5 в композициях табл. 21. Смешивание масляной фазы и водной фазы давало в результате жидкую смесь с композицией, показанной в табл. 20. "Поверхностно-активным веществом" табл. 20 было одно из поверхностно-активных веществ, приведенных в табл. 22. Минигранулы с композицией табл. 21 получали со всеми поверхностно-активными веществами табл. 22 за исключением лабрафила М 1944 CS. Предполагается, что минигранулы могут быть составлены с жидкой композицией, содержащей лабрафил М 1944 CS, путем варьирования отношения масляной к водной фазе или путем повышения вязкости жидкой композиции.

Таблица 20

| Компонент                       | % масса/масса |
|---------------------------------|---------------|
| Циклоспорин                     | 4,1           |
| Transcutol HP                   | 6,2           |
| Поверхностно-активное вещество* | 4,3           |
| Miglyol 810                     | 2,1           |
| Желатин типа А                  | 14,3          |
| Сорбит                          | 1,7           |
| SDS                             | 1,1           |
| Очищенная вода                  | 66,2          |

Таблица 21

| Компонент                       | % масса/масса |
|---------------------------------|---------------|
| Циклоспорин                     | 12,1          |
| Transcutol HP                   | 18,3          |
| Поверхностно-активное вещество* | 12,9          |
| Miglyol 810                     | 6,2           |
| Желатин типа А                  | 42,3          |
| Сорбит                          | 5,0           |
| SDS                             | 3,2           |

В табл. 22 показаны поверхностно-активные вещества композиций табл. 20 и 21. В таблице также показаны результаты теста на кристаллизацию, выполняемого на жидких композициях, содержащих каждое из поверхностно-активных веществ.

Тест на кристаллизацию.

Эмульсии получали с композицией, раскрытой в табл. 20, для каждого из поверхностно-активных веществ, приведенных в табл. 22, с перемешиванием при 250-350 об/мин. Образцы эмульсии отбирали с 30-минутными интервалами и рассматривали под микроскопом при 50× или 100× увеличении. Время появления кристаллов в образце показано в табл. 22.

Таблица 22

| Поверхностно-активное вещество | HLB | Период кристаллизации (часы) |
|--------------------------------|-----|------------------------------|
| Span 85*                       | 1,8 | 3                            |
| ЛабрафилМ 1944 CS              | 4   | 1                            |
| Span 40*                       | 6,7 | 1,5                          |
| Plurol Oleique CC 497          | 6   | 1                            |
| ЛабрафилМ 2130 CS              | 4   | 0,5                          |
| Кремофор EL                    | 14  | 0,5                          |

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий ядро и первое покрытие, где ядро находится в форме твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу,

при этом непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент находится в растворе или суспендирован в дисперсной фазе,

причем образующая гидрогель полимерная матрица содержит термообратимый образующий гидрогель полимер, где покрытие содержит растворимый в воде эфир целлюлозы и покрытие присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет покрытия на 1-15% от массы ядра и имеет толщину от 1 до 500 мкм.

2. Фармацевтический состав по п.1, где фармацевтический состав содержит второе покрытие, содержащее полимер с отсроченным высвобождением.



3. Фармацевтический состав по п.2, где первое покрытие находится в контакте с ядром.
4. Фармацевтический состав по п.2, где второе покрытие находится сверху первого покрытия.
5. Фармацевтический состав по любому из пп.2-4, где полимер с отсроченным высвобождением выбран из растворимого в кишечнике полимера, pH-независимого полимера, pH-зависимого полимера и полимера, особенно чувствительного к разрушению бактериальными ферментами в желудочно-кишечном тракте, или комбинации двух или более таких полимеров.
6. Фармацевтический состав по любому из пп.2-5, где полимер с отсроченным высвобождением является растворимым в воде или проницаемым для воды в водной среде с pH выше 6,5.
7. Фармацевтический состав по пп.2-6, где полимер с отсроченным высвобождением содержит pH-независимый полимер, например этилцеллюлозу.
8. Фармацевтический состав по любому из пп.1-7, где растворимый в воде эфир целлюлозы выбран из любого одного или комбинации метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.
9. Фармацевтический состав по п.8, где растворимый в воде эфир целлюлозы представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.
10. Фармацевтический состав по пп.1-9, где фармацевтически активный ингредиент представляет собой гидрофобный фармацевтически активный ингредиент или гидрофильный фармацевтически активный ингредиент.
11. Фармацевтический состав по любому из пп.1-10, где образующая гидрогель полимерная матрица содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, предпочтительно выбранный из желатина и агара или их комбинации, более предпочтительно полимер образующей гидрогель полимерной матрицы, представляет собой или содержит желатин.
12. Фармацевтический состав по п.10 или 11, где образующий гидрогель полимер дополнительно содержит пластификатор, такой как пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, такого как сорбит, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, предпочтительно сорбита.
13. Фармацевтический состав по любому из пп.1-12, где активный ингредиент инкапсулирован в образующей гидрогель полимерной матрице.
14. Фармацевтический состав по п.1, где дисперсная фаза содержит гидрофобную фазу.
15. Фармацевтический состав по п.1, где дисперсная фаза содержит жидкий липид и необязательно смешиваемый с ним растворитель.
16. Фармацевтический состав по п.14, где дисперсная фаза содержит композицию глицеридов, где необязательно дисперсная фаза представляет собой или содержит моноглицерид, диглицерид, или триглицерид жирной кислоты, или их комбинацию или дисперсная фаза содержит композицию триглицеридов каприловой/каприновой кислоты.
17. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14, 15, где дисперсная фаза содержит масло, выбранное из растительного масла и масла, полученного из нефти.
18. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14, 15, где дисперсная фаза содержит полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из  $\omega$ -3-масел, такую как эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота,  $\alpha$ -линолевая кислота и конъюгированная линолевая кислота.
19. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14, 15, где дисперсная фаза содержит масло, выбранное из оливкового масла, кунжутного масла, кокосового масла, пальмоядрового масла и масла семян маргозы.
20. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14, 15, где дисперсная фаза содержит масляную фазу, выбранную из каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида, каприлового/капринового/янтарного триглицерида и дикаприлата/дикаприната пропиленгликоля.
21. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14, 15, где дисперсная фаза содержит масляную фазу, выбранную из линолеилмакроглицеридов (полиоксилглицеридов) и каприлокапроилмакроглицеридов.
22. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-21, где дисперсная фаза содержит масляную фазу со значением HLB от 0 до 10.
23. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-21, где дисперсная фаза дополнительно содержит растворитель, где растворитель является смешиваемым с дисперсной фазой и водой, где предпочтительно растворитель выбран из 2-(2-этоксизетокси)этанола и полиэтиленгликоля, более предпочтительно растворитель представляет собой 2-(2-этоксизетокси)этанол.
24. Фармацевтический состав по п.23, где растворитель содержит поли(этиленгликоль), выбранный из PEG со средней молекулярной массой приблизительно от 200 приблизительно до 400, такой как PEG 200 или PEG 400.
25. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-24, где дисперсная фаза содержит масляную фазу, которая составляет 10-85%, предпочтительно 20-30%, от сухой массы ядра.
26. Фармацевтический состав по п.1, где дисперсная фаза содержит масляную фазу, содержащую

триглицерид со средней длиной цепи, полиэтиоксилированное касторовое масло и 2-(этоксипропан-2-ил)этанол.

27. Фармацевтический состав по п.1, где активный ингредиент представляет собой гидрофобный активный ингредиент и находится в растворе в дисперсной фазе; или представляет собой гидрофильный активный ингредиент и суспендирован в дисперсной фазе.

28. Фармацевтический состав по любому из пп.1-27, где ядро дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, такое как анионное поверхностно-активное вещество, предпочтительно выбранное из алкилсульфатов, карбоксилатов или фосфолипидов, или неионное поверхностно-активное вещество, предпочтительно выбранное из сорбитановых поверхностно-активных веществ, PEG-жирных кислот или глицерил-жирных кислот, или полоксамеров, или их комбинации.

29. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-28, где ядро дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, присутствующее, по меньшей мере, в непрерывной фазе, причем поверхностно-активное вещество характеризуется значением HLB, по меньшей мере равным 10, предпочтительно более чем 20.

30. Фармацевтический состав по п.29, где поверхностно-активное вещество в непрерывной фазе представляет собой анионное поверхностно-активное вещество, такое как по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислоты и солей желчных кислот, предпочтительно алкилсульфат, такой как додецилсульфат натрия.

31. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-30, где дисперсная фаза содержит неионное поверхностно-активное вещество.

32. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-31, где дисперсная фаза дополнительно содержит поверхностно-активное вещество со значением HLB в диапазоне 1-20, предпочтительно 1-15, 1-10, 10-20, 10-15, 1-5.

33. Фармацевтический состав по любому из пп.1 и 14-31, где непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и дисперсная фаза содержит масляную фазу, содержащую масло и поверхностно-активное вещество, где масло и поверхностно-активное вещество оба характеризуются значением HLB в диапазоне 0-10.

34. Фармацевтический состав по п.33, где масло характеризуется значением HLB в диапазоне 1-5 и поверхностно-активное вещество характеризуется значением HLB в диапазоне 2-8, предпочтительно 3-7, 2-6 или 3-4.

35. Композиция по любому из пп.31-34,

где поверхностно-активное вещество содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из глицеридов жирной кислоты, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров пропиленгликоля и жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты и молочной кислоты, сложных эфиров сахарозы и жирной кислоты, сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирного спирта, блок-сополимеров этиленоксида, пропиленоксида и полиоксиэтиленовых эфиров; предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из глицеридов жирной кислоты, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров пропиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров пропиленгликоля и молочной кислоты или сложных эфиров сахарозы и жирной кислоты; или

где поверхностно-активное вещество содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из глицеридов жирной кислоты, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирной кислоты, сложных эфиров пропиленгликоля и жирной кислоты и сложных эфиров жирной кислоты и молочной кислоты; или

где поверхностно-активное вещество содержит глицерид жирной кислоты;

где поверхностно-активное вещество содержит сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как моно-, ди- или триэфир сорбитана и жирной кислоты.

36. Композиция по любому из пп.31-34, где поверхностно-активное вещество выбрано из олеилмакроголглицерида, линоилмакроголглицерида, лауроилмакроголглицерида, пропиленгликоля монокаприлата, пропиленгликоля монолаурата, пропиленгликоля моногептаноата, пропиленгликоля монокаприлата, пропиленгликоля дикаприлокаприлата;

полиэтиленгликольцетилового эфира, полиэтиленгликольстеарилового эфира, полиэтиленгликольолеилового эфира, полиэтиленгликольлаурилового эфира и полиоксиэтиленоктилфенилового эфира;

сорбитантриолеат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанлаурат, сорбитанпальмитат, сорбитанстеарат, сорбитанолеат, сорбитанизстеарат и натрия стеароил-2-лактат.

37. Композиция по любому из пп.31-34, где поверхностно-активное вещество выбрано из

сорбитантриолеата (Span 85), сорбитанмонопальмитата (Span 40);

полиглицерил-3-диолеата (Plurol Oleique CC 497) и олеилмакрогол-6-глицеридов (Labrafil M1944CS);

предпочтительно поверхностно-активное вещество выбрано из сорбитантриолеата (Span 85) и сорбитанмонопальмитата (Span 40).

38. Композиция по любому из пп.33-37, где масляная фаза содержит триглицерид, выбранный из каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида и каприлового/капринового/янтарного триглицерида.

39. Фармацевтический состав по п.1, где дисперсная фаза содержит масляную фазу, выбранную из

каприлового/капринового триглицерида, каприлового/капринового/линолевого триглицерида, каприлового/капринового/янтарного триглицерида, дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля и полиэтоксированного касторового масла.

40. Фармацевтический состав по любому из пп.2-39, где второе покрытие дополнительно содержит порообразователь.

41. Фармацевтический состав по п.1, где дисперсная фаза содержит фармацевтически активный ингредиент, такой как циклоспорин, гидралазин или мезаламин; моно-, ди- или триглицерид со средней длиной цепи, такой как каприловый/каприновый триглицерид;

неионное поверхностно-активное вещество, такое как полиэтоксированное касторовое масло; и растворитель, такой как 2-(этоксипрокси)этанол; и непрерывная фаза содержит

анионное поверхностно-активное вещество, такое как по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирной кислоты, алкилсульфатов и солей желчных кислот, предпочтительно алкилсульфат, такой как додецилсульфат натрия;

образующую гидрогель полимерную матрицу, которая содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, предпочтительно выбранный из желатина и агара или их комбинации, более предпочтительно полимер образующей гидрогель полимерной матрицы содержит желатин; и

необязательно пластификатор, такой как пластификатор, выбранный из глицерина, полиола, такого как сорбит, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, предпочтительно сорбит.

42. Фармацевтический состав по любому из пп.1-40, где ядро содержит образующий гидрогель полимер, содержащий желатин в количестве 300-700 мг/г, причем ядро дополнительно содержит моно-, ди- или триглицериды со средней длиной цепи в количестве 20-200 мг/г и фармацевтический состав дополнительно содержит следующие компоненты:

соразтворитель в количестве 150-250 мг/г;

неионное поверхностно-активное вещество в количестве 80-200 мг/г;

анионное поверхностно-активное вещество в количестве 15-50 мг/г.

43. Фармацевтический состав по любому из пп.1-42, где состав находится в форме минигранулы.

44. Фармацевтический состав по любому из пп.1-43, где наибольший размер ядра в поперечном сечении составляет от приблизительно 0,01 мм до приблизительно 5 мм.

45. Фармацевтический состав, содержащий множество минигранул по любому из пп.43, 44.

46. Фармацевтический состав по любому из пп.1-45, где состав предназначен для перорального введения.

47. Фармацевтический состав по любому из пп.1-46, где ядро образовано путем смешивания дисперсной фазы с непрерывной фазой с получением коллоида, где непрерывная фаза представляет собой водную фазу, содержащую образующий гидрогель полимер, и дисперсная фаза представляет собой гидрофобную фазу, где фармацевтически активный ингредиент находится в дисперсной фазе, где коллоид загущается с формированием ядра.

48. Фармацевтический состав по п.47,

где ядро содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и гидрофобную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, где ядро содержит желатин, SDS, сорбит, полиэтоксированное касторовое масло, каприловый/каприновый триглицерид, 2-(этоксипрокси)этанол; и

где водная фаза (i) содержит желатин, сорбит и SDS и дисперсная фаза (ii) содержит полиэтоксированное касторовое масло, каприловый/каприновый триглицерид, 2-(этоксипрокси)этанол и циклоспорин А.

49. Фармацевтический состав по любому из пп.1-48, составленный в виде стандартной лекарственной формы для перорального введения, содержащей от 0,1 до 1000 мг, от 1 до 500 мг, от 10 до 300 мг или от 25 до 250 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг или приблизительно 250 мг активного ингредиента.

50. Фармацевтический состав по любому из пп.1-49, где активный ингредиент представляет собой иммунодепрессант, ингибитор гидроксилазы или противовоспалительное средство, предпочтительно активный ингредиент представляет собой циклоспорин А, гидралазин, или месалазин, или целекоксиб.

51. Применение фармацевтического состава по любому из пп.1-53 для лечения состояния ЖКТ, где состояние ЖКТ выбирают из воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни "трансплантат против хозяина", болезни "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерита, дуоденита, еунита, илеита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, псевдомембранозного колита, дивертикулеза, дивертикулита, эндометриоза, колоректальной карциномы и аденокарциномы.

52. Применение по п.51, где состояние ЖКТ представляет собой язвенный колит.

53. Применение фармацевтического состава по п.1 для лечения состояний, затрагивающих тонкий кишечник, например целиакии, GVHD или болезни Крона.

54. Способ лечения состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, болезни "трансплантат против хозяина", болезни "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерита, дуоденита, еунита, илеита, пептической язвы, язвы Курлинга, аппендицита, колита, псевдомембранозного колита, дивертикулеза, дивертикулита, эндометриоза, колоректальной карциномы и аденокарциномы, где способ включает введение фармацевтического состава по пп.1-50.

55. Способ по п.54, где состояние представляет собой язвенный колит.

56. Способ лечения состояний, затрагивающих тонкий кишечник, таких как целиакия, GVHD или болезнь Крона, включающий введение фармацевтического состава по п.1.

57. Способ получения фармацевтического состава по п.1, включающий стадии получения ядра и нанесения на ядро покрытия, содержащего НРМС, причем покрытие имеет толщину от 1 до 500 мкм, где получение ядра включает стадии смешивания неводной фазы с водной фазой с получением твердого коллоида, где неводная фаза содержит фармацевтически активный ингредиент, где

(a) неводная фаза содержит поверхностно-активное вещество; и

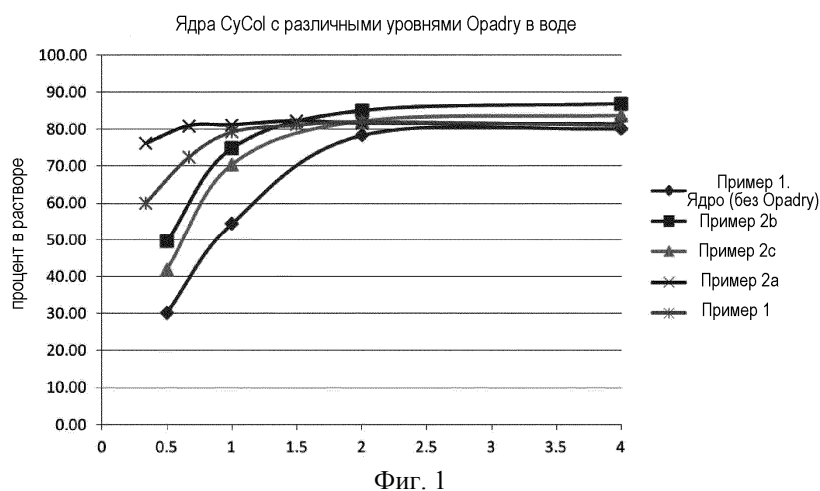
(b) водная фаза содержит образующий гидрогель полимер, причем образующая гидрогель полимерная матрица содержит термообратимый образующий гидрогель полимер; с последующим отверждением эмульсии.

58. Способ получения более чем одной партии множества твердых единичных дозированных форм, содержащих ядро, первое покрытие и второе покрытие снаружи первого покрытия, где ядро находится в форме твердого коллоида, содержащего непрерывную фазу и дисперсную фазу,

при этом непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент находится в растворе или суспендирован в дисперсной фазе,

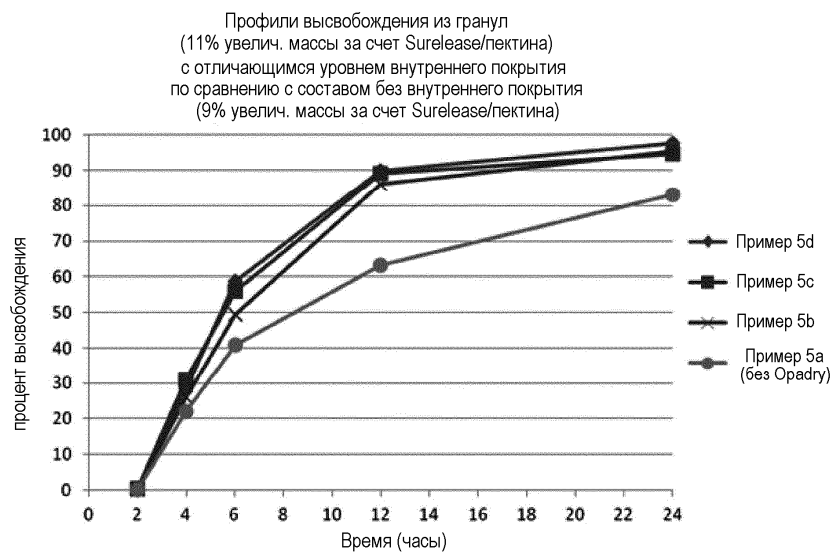
причем образующая гидрогель полимерная матрица содержит термообратимый образующий гидрогель полимер, первое покрытие содержит растворимый в воде эфир целлюлозы, а второе покрытие содержит полимер отсроченного высвобождения, где первое покрытие присутствует в количестве, обеспечивающем каждую из более чем одной партии зависимостью процента высвобождения активного ингредиента от времени с различием менее 5% высвобождения в любой момент времени,

причем способ включает получение партии ядер, покрытие ядер первым покрытием в количестве, соответствующим увеличению массы за счет покрытия на 1-15% от массы ядра и имеющим толщину от 1 до 500 мкм, и покрытие ядра вторым покрытием с получением одной или нескольких партий.

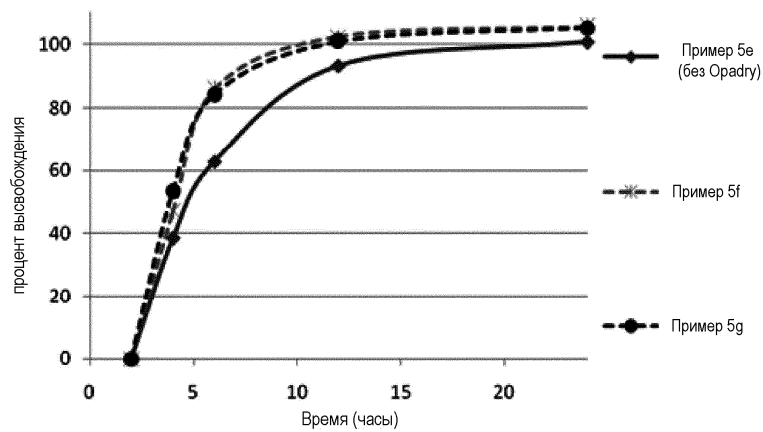




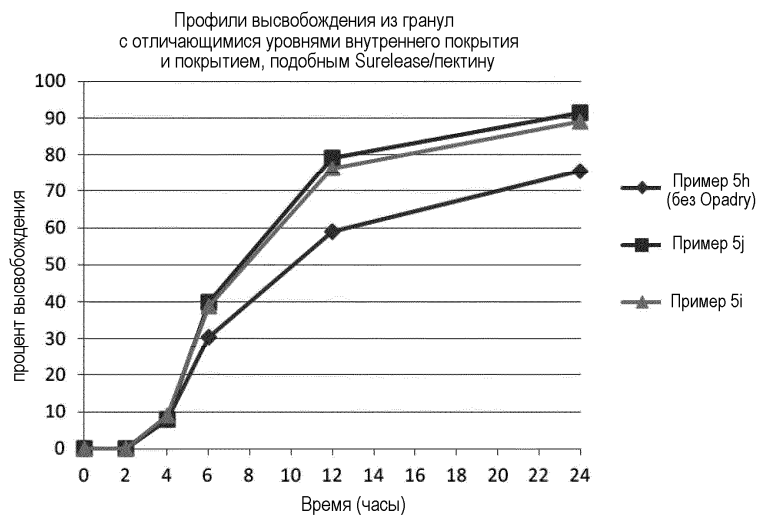
Фиг. 2



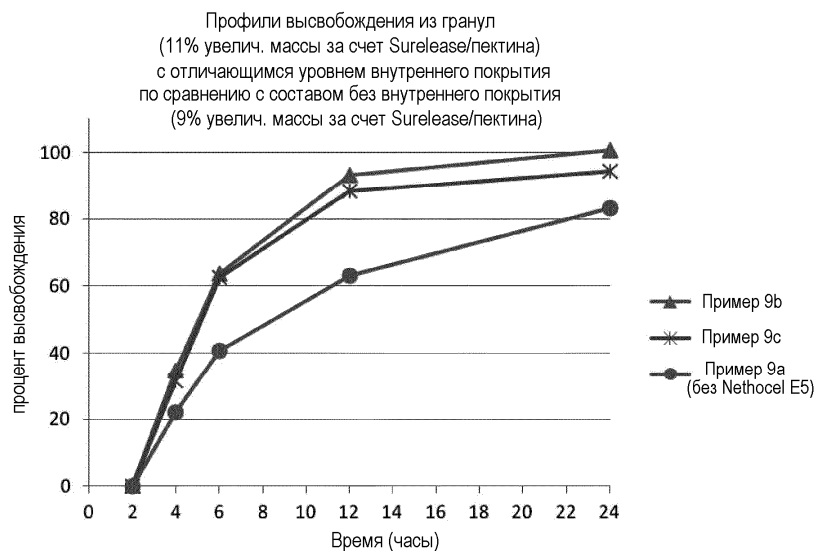
Фиг. 3



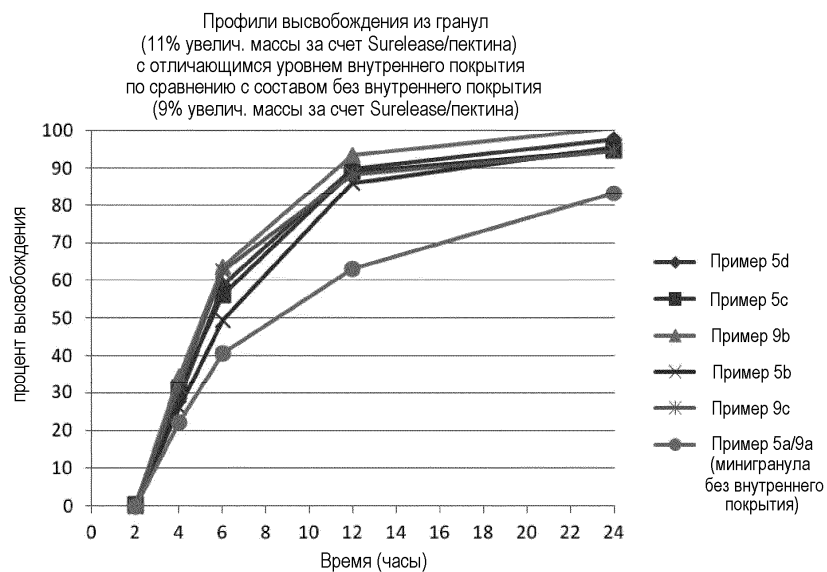
Фиг. 4



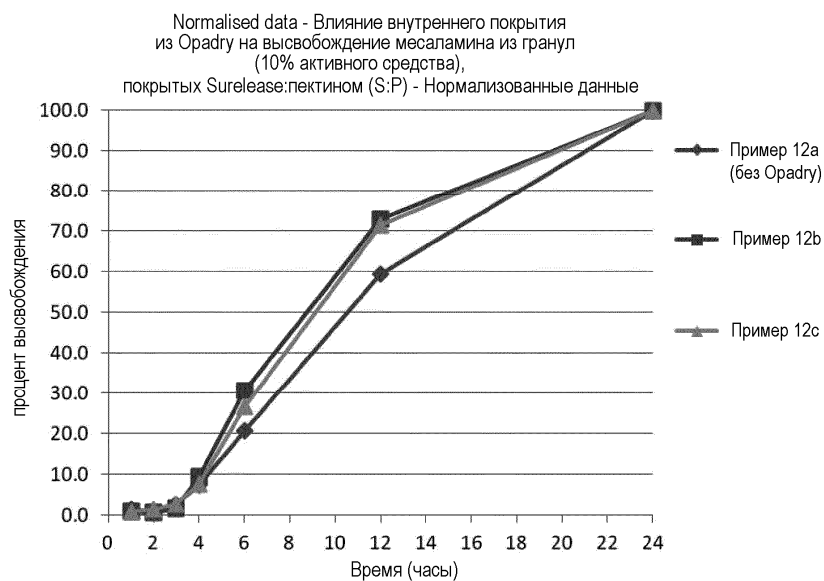
Фиг. 5



Фиг. 6



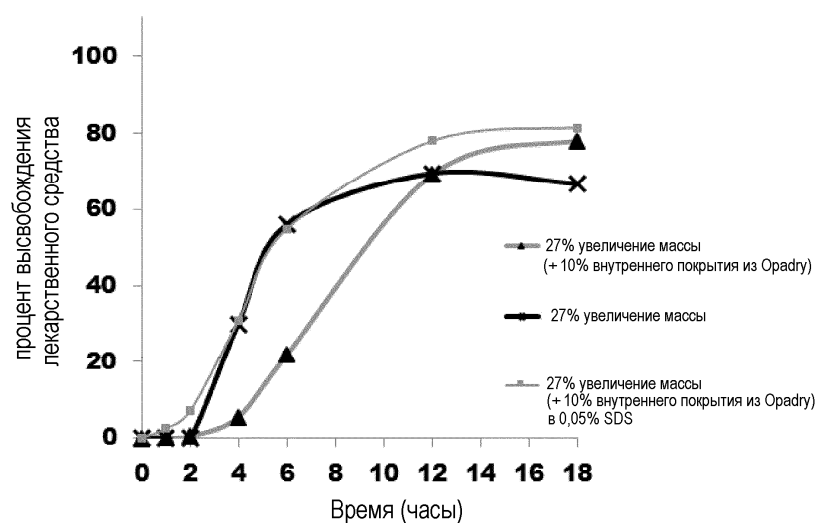
Фиг. 7



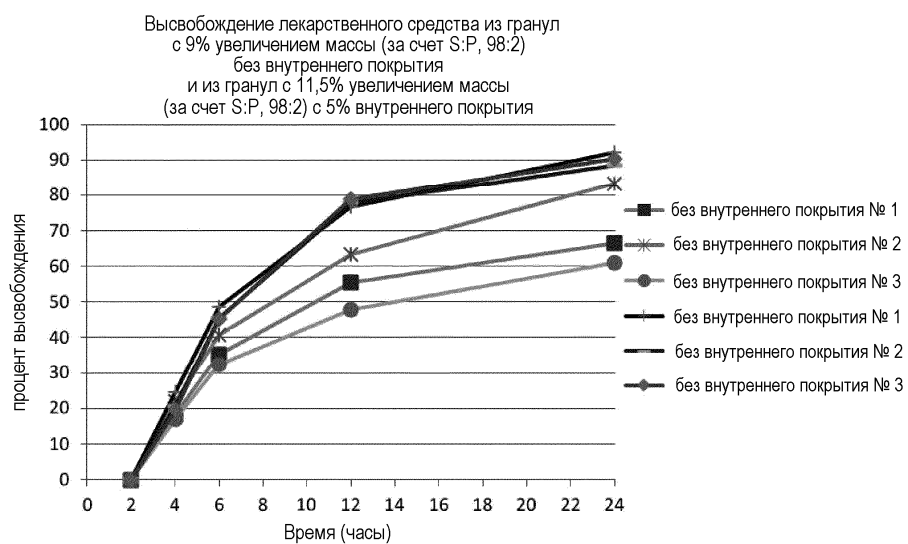
Фиг. 8



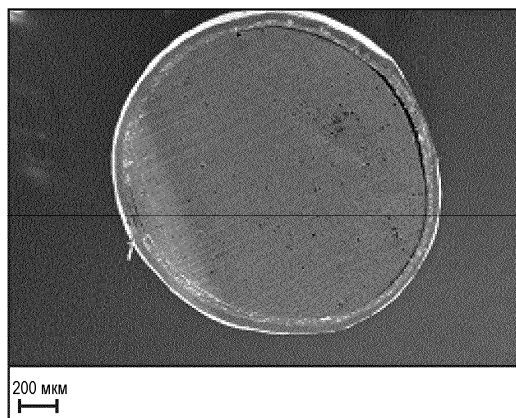
Фиг. 9



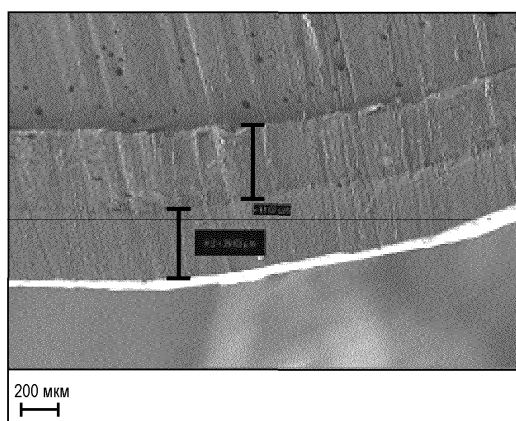
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2